



Hypersensibilité aux AINS : phénotypes cliniques et arbre décisionnel

Maxime Pontac

► To cite this version:

Maxime Pontac. Hypersensibilité aux AINS : phénotypes cliniques et arbre décisionnel. Médecine humaine et pathologie. 2014. dumas-01161905

HAL Id: dumas-01161905

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01161905>

Submitted on 9 Jun 2015

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITE NICE-SOPHIA ANTIPOLIS

Faculté de médecine de NICE

THESE

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

DES de Médecine Générale

Présentée et soutenue publiquement le 14 octobre 2014 par

Mr Maxime PONTAC

Née le 11/01/1986 à Montauban.

**HYPERSENSIBILITES AUX AINS :
phénotypes cliniques et arbre décisionnel**

Jury de thèse

Président du Jury : Monsieur le Professeur Charles-Hugo MARQUETTE

Assesseur : Monsieur le Professeur Jean-Gabriel FUZIBET

Assesseur : Monsieur le Professeur Philippe HOFLIGER

Directeur de thèse : Madame le Docteur Sylvie LEROY

Assesseur : Monsieur le Docteur Thierry BOURRIER

UNIVERSITE DE NICE-SOPHIA ANTIPOLIS
FACULTE DE MEDECINE

Liste des professeurs au **1er novembre 2013** à la Faculté de Médecine de Nice

Doyen	M. BAQUÉ Patrick
Assesseurs	M. BOILEAU Pascal M. HEBUTERNE Xavier M. LEVRAUT Jacques
Conservateur de la bibliothèque	M. SCALABRE Grégory
Chef des services administratifs	Mme CALLEA Isabelle
Doyens Honoraires	M. AYRAUD Noël M. RAMPAL Patrick M. BENCHIMOL Daniel
Professeurs Honoraires	M. LALANNE Claude-Michel M. LAMBERT Jean-Claude M. LAPALUS Philippe M. LAZDUNSKI Michel M. LEFEBVRE Jean-Claude M. LE BAS Pierre M. LE FICHOUX Yves M. LOUBIERE Robert M. MARIANI Roger M. MASSEYEFF René M. MATTEI Mathieu M. MOUIEL Jean Mme MYQUEL Martine M. OLLIER Amédée M. SCHNEIDER Maurice M. SERRES Jean-Jacques M. TOUBOL Jacques M. TRAN Dinh Khiem M. ZIEGLER Gérard
M. BALAS Daniel M. BLAIVE Bruno M. BOQUET Patrice M. BOURGEON André M. BRUNETON Jean-Noël Mme BUSSIERE Françoise M. CHATEL Marcel M. COUSSEMENT Alain M. DARCOURT Guy M. DELMONT Jean M. DEMARD François M. DOLISI Claude M. FREYCHET Pierre M. GILLET Jean-Yves M. GRELLIER Patrick M. HARTER Michel M. INGLESAKIS Jean-André	
M.C.A. Honoraire	Mlle ALLINE Madeleine
M.C.U. Honoraires	M. ARNOLD Jacques M. BASTERIS Bernard Mlle CHICHMANIAN Rose-Marie M. EMILIOZZI Roméo M. GASTAUD Marcel M. GIRARD-PIPAU Fernand Mme MEMRAN Nadine M. MENGUAL Raymond M. POIREE Jean-Claude Mme ROURE Marie-Claire

PROFESSEURS CLASSE EXCEPTIONNELLE

M. AMIEL Jean	Urologie (52.04)
M. BENCHIMOL Daniel	Chirurgie Générale (53.02)
M. CAMOUS Jean-Pierre	Thérapeutique (48.04)
M. DARCOURT Jacques	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
M. DELLAMONICA Pierre	Maladies Infectieuses ; Maladies Tropicales (45.03)
M. DESNUELLE Claude	Biologie Cellulaire (44.03)
Mme EULLER-ZIEGLER Liana	Rhumatologie (50.01)
M. FENICHEL Patrick	Biologie du Développement et de Reproduction (54.05)
M. FRANCO Alain	Gériatrie et Biologie du vieillissement (53.01)
M. FUZIBET Jean-Gabriel	Médecine Interne (53.01)
M. GASTAUD Pierre	Ophtalmologie (55.02)
M. GERARD Jean-Pierre	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
M. GILSON Éric	Biologie Cellulaire (44.03)
M. GRIMAUD Dominique	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M. HASSEN KHODJA Reda	Chirurgie Vasculaire (51.04)
M. HEBUTERNE Xavier	Nutrition (44.04)
M. HOFMAN Paul	Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03)
M. LACOUR Jean-Philippe	Dermato-Vénéréologie (50.03)
Mme LEBRETON Elisabeth	Chirurgie Plastique,Reconstructrice,Esthétique (50.04)
M. MICHIELS Jean-François	Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03)
M. PRINGUEY Dominique	Psychiatrie d'Adultes (49.03)
M. QUATREHOMME Gérald	Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03)
M. SANTINI Joseph	O.R.L. (55.01)
M. THYSS Antoine	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
M. VAN OBERGHEN Emmanuel	Biochimie et Biologie Moléculaire (44.01)

PROFESSEURS PREMIERE CLASSE

M. BATT Michel	Chirurgie Vasculaire (51.04)
M. BERARD Etienne	Pédiatrie (54.01)
M. BERNARDIN Gilles	Réanimation Médicale (48.02)
M. BOILEAU Pascal	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (50.02)
M. BONGAIN André	Gynécologie-Obstétrique (54.03)
Mme CRENESSE Dominique	Physiologie (44.02)
M. DE PERETTI Fernand	Anatomie-Chirurgie Orthopédique (42.01)
M. DRICI Milou-Daniel	Pharmacologie Clinique (48.03)
M. ESNAULT Vincent	Néphrologie (52.03)
M. FERRARI Emile	Cardiologie (51.02)
M. GIBELIN Pierre	Cardiologie (51.02)
M. GUGENHEIM Jean	Chirurgie Digestive (52.02)
Mme ICHAI Carole	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M. LONJON Michel	Neurochirurgie (49.02)
M. MARQUETTE Charles-Hugo	Pneumologie (51.01)
M. MARTY Pierre	Parasitologie et Mycologie (45.02)
M. MOUNIER Nicolas	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
M. MOUROUX Jérôme	Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire (51.03)
M. PADOVANI Bernard	Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)

M. PAQUIS Philippe	Neurochirurgie (49.02)
Mme PAQUIS Véronique	Génétique (47.04)
M. RAUCOULES-AIME Marc	Anesthésie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
Mme RAYNAUD Dominique	Hématologie (47.01)
M. ROBERT Philippe	Psychiatrie d'Adultes (49.03)
M. ROSENTHAL Eric	Médecine Interne (53.01)
M. SCHNEIDER Stéphane	Nutrition (44.04)
M. TRAN Albert	Hépto-Gastroentérologie (52.01)

PROFESSEURS DEUXIEME CLASSE

M. ALBERTINI Marc	Pédiatrie (54.01)
Mme ASKENAZY-GITTARD Florence	Pédopsychiatrie (49.04)
M. BAHADORAN Philippe	Cytologie et Histologie (42.02)
M. BAQUE Patrick	Anatomie - Chirurgie Générale (42.01)
M. BARRANGER Emmanuel	Gynécologie Obstétrique (54.03)
M. BENIZRI Emmanuel	Chirurgie Générale (53.02) M.
M. BREAUD Jean	Chirurgie Infantile (54.02)
Mme BLANC-PEDEUTOUR Florence	Cancérologie – Génétique (47.02)
Mlle BREUIL Véronique	Rhumatologie (50.01)
M. CANIVET Bertrand	Médecine Interne (53.01)
M. CARLES Michel	Anesthésiologie réanimation (48.01)
M. CASSUTO Jill-Patrice	Hématologie et Transfusion (47.01)
M. CASTILLO Laurent	O.R.L. (55.01)
M. CHEVALLIER Patrick	Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)
M. DUMONTIER Christian	Chirurgie Plastique (50.04)
M. FERRERO Jean-Marc	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
M. FOURNIER Jean-Paul	Thérapeutique (48.04)
M. FREDENRICH Alexandre	Endocrinologie, Diabète, Maladies métaboliques (54.04)
Mlle GIORDANENGO Valérie	Bactériologie-Virologie (45.01)
M. GUERIN Olivier	Gériatrie (48.04)
M. HANNOUN-LEVI Jean-Michel	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
M. JOURDAN Jacques	Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire (51.03)
M. LEVRAUT Jacques	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M. PASSERON Thierry	Dermato-Vénéréologie (50.03)
M. PICHE Thierry	Gastro-entérologie (52.01)
M. PRADIER Christian	Epidémiologie, Economie de Santé Prévention (46.01)
M. ROGER Pierre-Marie	Maladies Infectieuses ; Maladies Tropicales (45.03)
M. ROHRICH Pierre	Pédiatrie (54.01)
M. RUIMY Raymond	Bactériologie – virologie (45.01)
M. SADOUL Jean-Louis	Endocrinologie, Diabète, Maladies Métaboliques (54.04)
M. STACCINI Pascal	Biostatistiques et Informatique Médicale (46.04)
M. THOMAS Pierre	Neurologie (49.01)
M. TROJANI Christophe	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (50.02)
M. VENISSAC Nicolas	Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire (51.03)

PROFESSEUR DES UNIVERSITES

M. SAUTRON Jean-Baptiste Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme ALUNNI-PERRET Véronique	Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03)
M. AMBROSETTI Damien	Cytologie et Histologie (42.02)
Mme BANNWARTH Sylvie	Génétique (47.04)
M. BENOLIEL José	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
Mme BERNARD-POMIER Ghislaine	Immunologie (47.03)
Mme BUREL-VANDENBOS Fanny	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M. DELOTTE Jérôme	Gynécologie-Obstétrique (54.03)
M. DOGLIO Alain	Bactériologie-Virologie (45.01)
Mme DONZEAU Michèle	Biologie du Développement et Reproduction (54.05)
M. FOSSE Thierry	Bactériologie-Virologie-Hygiène (45.01)
M. FRANKEN Philippe	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
M. GARRAFFO Rodolphe	Pharmacologie Fondamentale (48.03)
M. GIUDICELLI Jean	Biochimie et Biologie Moléculaire (44.01)
Mme HINAULT Charlotte	Biochimie et Biologie Moléculaire (44.01)
Mlle LANDRAUD Luce	Bactériologie-Virologie (45.01)
Mme LEGROS Laurence	Hématologie et Transfusion (47.01)
Mme MAGNIE Marie-Noëlle	Physiologie (44.02)
Mme MUSSO-LASSALLE Sandra	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M. NAÏMI Mourad	Biochimie et Biologie moléculaire (44.01)
M. PHILIP Patrick	Cytologie et Histologie (42.02)
Mme POMARES Christelle	Parasitologie et Mycologie (45.02)
Mlle PULCINI Céline	Maladies Infectieuses ; Maladies Tropicales (45.03)
M. ROUX Christian	Rhumatologie (50.01)
M. TESTA Jean	Epidémiologie-Economie Santé et Prévention (46.01)
M. TOULON Pierre	Hématologie et Transfusion (47.01)

PROFESSEURS ASSOCIES

M. DIOMANDE Mohenou	Anatomie et Cytologie Pathologiques
M. HOFLIGER Philippe	Médecine Générale
M. MAKRIS Démosthènes	Pneumologie
M. PITTET Jean-François	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale
Mme POURRAT Isabelle	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES

Mme	CHATTI Kaouthar	Biophysique et Médecine Nucléaire
M.	GARDON Gilles	Médecine Générale
M.	PAPA Michel	Médecine Générale
Mme	MONNIER Brigitte	Médecine Générale
M.	PAPA Michel	Médecine Générale

PROFESSEURS CONVENTIONNES DE L'UNIVERSITE

M.	BERTRAND François	Médecine Interne
M.	BROCKER Patrice	Médecine Interne Option Gériatrie
M.	CHEVALLIER Daniel	Urologie
Mme	FOURNIER-MEHOUAS Manuella	Médecine Physique et Réadaptation
M.	QUARANTA Jean-François	Santé Publique

HYPERSENSIBILITES AUX AINS : phénotypes cliniques et arbre décisionnel

Etude rétrospective observationnelle comparative bicentrique.

PONTAC Maxime¹, BOURRIER Thierry², BENHAYOUN Michèle¹,
LE HERON Charles¹, AGUINET Emmanuelle¹, SANFIORENZO Céline¹,
ROCHER Fanny³, LEROY Sylvie ¹

¹ Service de Pneumologie, Hôpital Pasteur, CHU Nice.

² Service de Pédiatrie, Hôpital et Fondation Lenval, CHU Nice

³ Service de pharmacovigilance, Hôpital de Cimiez, CHU Nice

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur Charles-Hugo Marquette,

Qui me fait l'honneur de présider ce jury. Je vous remercie pour la confiance que vous m'accordez, pour votre disponibilité et votre aide. De m'avoir donné l'opportunité de travailler 1 an dans votre service et d'avoir accompagné ma formation. Veuillez trouver ici l'expression de mon plus profond respect.

A Madame le Docteur Sylvie Leroy,

Pour avoir accepté de diriger ce travail et m'avoir guidé dans sa réalisation. Vous faite partie de ceux qui me font progresser et qui sont un modèle de médecin que j'espère devenir. J'ai appris avec vous l'exigence de ce métier et la nécessité de toujours se remettre en question. Votre gentillesse, votre disponibilité, votre implication dans mon travail et dans mes choix ont été précieux. Merci pour ces 3 années, en espérant être à la hauteur dans les pages suivantes.

A Monsieur le Professeur Jean-Gabriel Fuzibet,

C'est un honneur pour moi de vous compter parmi ce jury. Dans votre service j'ai touché du doigt la diversité de la médecine interne, la rigueur nécessaire pour poser un diagnostic. Veuillez trouver ici l'expression de mon profond respect.

A Monsieur le Professeur Philippe Hofliger,

Vous me faites l'honneur de juger ce travail, je vous remercie pour la formation que vous nous dispensez. Veuillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements et de mon profond respect.

A Monsieur le Docteur Thierry Bourrier,

Pour m'avoir permis d'utiliser vos travaux de pédiatrie. D'enrichir mes compétences. Merci d'être présent pour juger ce travail. Veuillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements et de mon profond respect.

A mes Aînés,

Dr Macone pour avoir été mon premier « sénior », ne changez pas. A Charles pour me prouver qu'il faut toujours se faire confiance. A Michèle pour tes conseils et ta bonne humeur. A Eléa pour ton acharnement à tout faire pour le mieux, un exemple.

A mes parents,

A ma mère qui m'a toujours laissé faire mes choix, soutenu et motivé. Grâce à qui j'en suis la maintenant, presque au but. Merci pour tout.

A mon père, tu avais raison le travail paie toujours. Malgré mes absences parfois, tu m'as toujours encouragé dans cette voie. Merci d'être là.

A mes grands parents d'avoir eu la bonne idée d'avoir la vie qu'ils ont eu.

A mes frères, Thibault et Clément d'être ce qu'ils sont. J'essaie d'être un grand frère pas trop mauvais. Vous êtes en tout cas des « petits » frères géniaux.

A Marine, sans qui ce travail ressemblerait à une dictée de CP ! Merci d'être présente au quotidien, de supporter mon caractère, il n'est pas toujours facile de dire à quel point tu comptes pour moi.

A mes proches, pour certains qui seront présent ce fameux 14 Octobre. Bernard,

cousins, cousines, tantes, oncles. A tous, merci de votre soutien.

A Antoine d'être présent depuis un paquet d'année. Il s'en est passé du temps depuis ce fameux cours d'espagnol de 4eme !! Merci à toi.

A Julien l'argentin, Antoine le grec et ce bon PA, quand j'écris ces lignes je ne sais pas si vous serez de la fête mais pour toutes ces années à la fac et pour tout le reste merci (Mykooonos..!).

A tous les pasteuriens, Antoine (Allez l'OM..ou pas !), Adeline (on ouvre quand tu veux une rhumerie !), Soso, Raph, Audrey, Mathilde, Momo, Thomas. Parce que Pasteur et son internat pleins de rats resteront de sacrés bons souvenirs!!

A tous les niçois de coeur ou d'adoption (parfois corse !!) que j'ai rencontré depuis 3 ans, Gwendoline qui m'a toléré souvent comme co-interne, Tatiana, Constance, Charline, Ouioui (foufoune land !), Hugo, Clément, Marie, Pauline, Johanna, Anghula, Julien et tous ceux que j'oublie. De belles rencontres.

A toutes les équipes de Pneumologie en passant du H2 à l'HDJ et de Médecine interne. J'ai parfois (heu..souvent !) été râleur mais tous à un moment de mon internat vous m'avez permis d'être le médecin que je deviens. Et oui Jessica je sais que je dois toujours une soirée à HDJ de Pneumo ☺ ☺ !

A tous ceux qui font partie de ma vie, présent ou non ce jour si particulier. Promis y'aura du champagne à la fin...

LISTE DES ABREVIATIONS

AA : Acide Arachidonique

AINS : Anti-Inflammatoire Non Stéroïdiens

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament

ASA : Acide Acétylsalicylique

CHU : Centre Hospitalier et Universitaire

CMH : Complexe Majeur d'Histocompatibilité

COX-1/2 : Cyclo-Oxygénase-1/2

CPA : Cellule Présentatrice de l'Antigène

EAACI : Académie Européenne d'Allergologie et d'Immunologie Clinique

EIA : Effet Indésirable Allergique

ENDA : European Network for Drug Allergy

HDJ : Hôpital De Jour

HPETE : Hydroperoxyeicosatétraénoïques

HS : Hypersensibilité

HSMA : urticaire et angioedème exacerbé par plusieurs AINS

IDR : Intra Dermo-Réaction

IgE : Immunoglobuline E

LOx : Lipo-oxygénase

PLA2 : Phospholipase A2

PGE2/G2/H2 : Prostaglandine E2/G2/H2

TAB : Test d'Activation des Basophiles

TC : Tests cutanés

TNF- α : Facteur de Nécrose Tumorale α

TPO : Test de Provocation Oral

TXA2 : Thromboxane A2

UC : Urticaire chronique

WAO : Organisation Mondiale sur l'Allergie (World Allergy Organization)

TABLE DES MATIERES

I- RESUME	17
II- INTRODUCTION	18
II-1) Problématique	18
II-2) Définitions	19
II-3) Consommation des antalgiques et Anti-Inflammatoires en France	20
II-4) Les complications des AINS et du Paracétamol	22
II-5) Les Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens	23
II-5 a) Mécanisme d'action des AINS	23
• Métabolisme de l'acide arachidonique	23
• Voie des cyclo-oxygénases	24
• Voie de la lipo-oxygénase	26
II-5 b) Mécanismes d'HS aux AINS	27
II-5 c) Classification des différents AINS	28
• AINS inhibiteurs non sélectifs de COX	28
• AINS inhibiteurs sélectifs de COX-2	29
II-6) Fréquence de l'hypersensibilité aux AINS	31
II-7) Le bilan allergologique devant une suspicion d'HS aux AINS	31
III- MATERIELS ET METHODES	35
III-1) Schéma de l'étude	35
III-2) Objectifs de l'étude	35
III-3) Critères d'inclusion et de non inclusion	35
III-4) Le recueil de données	36
III-4 a) Le mode de recueil	36
III-4 b) Les données recueillies au cours de l'étude	36

III-5) Les explorations allergologiques	37
III-5 a) Les tests cutanés	38
III-5 b) La biologie	40
III-5 c) le test de provocation oral ou intraveineux	41
III-6) Synthèse des explorations et diagnostic	42
III-7) Analyses statistiques	45
	46
IV- RESULTATS	
IV-1) Caractéristiques de la population	46
IV-1 a) Sexe et âge des patients explorés	47
IV-1 b) Parcours des patients avant la consultation d'allergologie	48
IV-1 c) Motifs de la prescription et AINS suspectés	48
IV-1 d) Antécédents personnels déclaré par les patients explorés	50
IV-2) Méthode diagnostiques	52
IV-2 a) Tests cutanés	52
IV-2 b) Dosages biologiques	52
IV-2 c) Test de provocation oral	52
IV-3) Caractéristiques des patients hypersensibles aux AINS	53
IV-3 a) Sexe et âge des patients hypersensibles	53
IV-3 b) Antécédents personnels des patients hypersensibles	53
IV-4) Symptômes cliniques et degré de gravité de la réaction aux AINS	55
IV-5) Caractéristiques phénotypiques des patients hypersensibles	58
IV-5 a) Patients hypersensibles de type HSMA	58
IV-5 b) Patients hypersensibles de type asthme exacerbé par AINS	59

IV-5 c) Patients hypersensibles de type IgE médiée par un AINS	59
IV-5 d) Patients hypersensibles de type dermatose exacerbée par un AINS	60
IV-5 e) Patients hypersensibles de type IV cellulaire	60
V- DISCUSSION	62
VI- CONCLUSION	71
VII- REFERENCES BIBLIOGRAPHIES	73
VIII- ANNEXES	79
IX- SERMENT D'HIPPOCRATE	83

TABLES DES ILLUSTRATIONS

Figure 1 : Classement des 30 substances actives les plus utilisées en ville par nombre d'unités vendues en 2011	21
Figure 2 : Résumé du métabolisme de l'acide arachidonique	24
Figure 3 : Action des AINS via les COXs	27
Figure 4 : Degrés d'inhibition des COXs selon les classes d'AINS	28
Figure 5 : Démarche diagnostique devant une suspicion d'HS aux AINS adaptée de la référence ENDA 2011	32
Figure 6 : Exploration allergologique d'une suspicion d'HS aux AINS	43
Figure 7 : Résumé des explorations et classification des patients selon 5 phénotypes	47
Figure 8 : Répartition des différents phénotypes cliniques	60
Figure 9 : Proposition d'arbre décisionnel devant une suspicion d'HS aux AINS	72
 Illustration 1 : Prick tests réalisés sur l'avant bras	 39
Illustration 2 : Réalisation d'une IDR	40
Illustration 3 : Réalisation de patch tests	40
 Tableau 1: Différence entre les COXs selon Faure 2009	 26
Tableau 2: Classification des AINS et dénominations commerciales	30
Tableau 3: Classification des réactions aux AINS	34
Tableau 4: Répartition par tranches d'âge des 123 patients suspects d'HS aux AINS	47
Tableau 5 : Répartition des médecins adressant les patients pour suspicion d'HS aux AINS	48
Tableau 6: Répartition des AINS suspectés d'être responsables d'HS	49
Tableau 7: Principaux antécédents des patients explorés	51

Tableau 8: Caractéristiques démographiques et antécédents des patients hypersensibles vs non hypersensibles	55
Tableau 9: Symptômes cliniques et degré de gravité de la réaction initiale	58
Tableau 10: Résumé des caractéristiques phénotypiques des HS aux AINS	61

I- RESUME

Introduction : L'hypersensibilité (HS) aux AINS constitue une problématique fréquente et à tous les âges. Son impact thérapeutique justifie d'une démarche diagnostique appropriée pour valider le diagnostic d'hypersensibilité, préciser les mécanismes immunologiques ou pharmacologiques et proposer un arbre décisionnel utile en consultation de médecine générale.

Matériels et méthodes : L'objectif principal de ce travail était d'évaluer la fréquence des HS vraies dans une population suspecte. Les objectifs secondaires étaient de repréciser les mécanismes immuno-allergologiques, de classer les HS selon différents phénotypes cliniques pour permettre d'en déterminer des facteurs associés et proposer un arbre décisionnel. Sur 3 années consécutives, ont été inclus rétrospectivement au CHU de Nice tous les patients explorés (tests cutanés ou test de provocation oral) pour une suspicion d'HS aux AINS.

Résultats : 23 enfants et 100 adultes ont été inclus. Le diagnostic d'HS a été posé chez 30 patients, soit 24% de la cohorte. Le sex-ratio était de 1,2 en faveur des femmes. Les facteurs cliniques d'atopie ($p=0,032$), d'asthme ($p=0,042$), de gravité de la réaction initiale ($p=0,00017$) ou de son délai $< 1H$ ($p=0,010$) sont associés à une augmentation d'HS prouvée aux AINS dans notre travail.

Conclusion: Notre étude a permis d'identifier 30 cas d'HS vraies classés selon 5 phénotypes qui sont par ordre de fréquence : l'urticaire et angioedème exacerbé par plusieurs AINS, l'asthme exacerbé par au moins un AINS, l'HS IgE médiée par un AINS, la dermatose exacerbée par au moins un AINS et l'HS de type IV. Un arbre décisionnel a ainsi pu être élaboré de façon à simplifier la pratique clinique.

Mots clés : hypersensibilité, AINS, phénotypes cliniques

II- INTRODUCTION

II-1) Problématique :

Soulager la douleur est depuis toujours une préoccupation humaine. On retrouve des traces d'utilisation d'écorce de saule du temps des égyptiens. Le médecin grec Hippocrate conseillait déjà une préparation à partir d'écorce de saule blanc pour diminuer les douleurs et les fièvres. C'est en Octobre 1897 que Félix Hoffman, chimiste allemand, synthétise l'acide acétylsalicylique pur pour le laboratoire Bayer. Après la découverte des prostaglandines en 1935 par Ulf Von Uler et Goldblatt, s'en suit la synthèse de nombreux anti-inflammatoire de classes différentes mais d'action pharmacologique relativement proche. Ces molécules ont été et sont toujours largement utilisées. Dans le cas des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), leurs propriétés antalgiques et antipyrétiques en font un traitement symptomatique de premier recours. Mais de même que pour les antibiotiques, des réactions adverses sont fréquentes.

L'hypersensibilité (HS) aux AINS est souvent sous estimée par le corps médical. A la différence des β -lactamines, les réactions immuno-allergiques IgE médiées sont plus exceptionnelles mais l'intolérance pharmacologique reste un vrai problème. Le degré de sévérité de la réaction est directement corrélé à certains facteurs prédisposant. Des travaux récents mettent en lumière l'importance de distinguer différents phénotypes cliniques indispensables à la bonne démarche diagnostique et thérapeutique.

Il semble ainsi primordial de savoir identifier les cas d'HS graves, de proposer une alternative médicamenteuse et d'éduquer nos patients.

Les objectifs de ce travail étaient les suivants :

- 1) Evaluer la fréquence des HS aux AINS dans une population initialement suspecte.
- 2) Déterminer les mécanismes immunologiques ou pharmacologiques.
- 3) Définir les différents phénotypes cliniques de ces hypersensibilités.
- 4) Proposer un arbre décisionnel utile en consultation de médecine générale.

II-2) Définitions :

1) La nomenclature de l'hypersensibilité d'octobre 2003 émane d'une actualisation du texte de l'Académie Européenne d'Allergologie et d'Immunologie Clinique (EAACI) publié en 2001 par l'Organisation Mondiale sur l'Allergie (World Allergy Organization : WAO). Cette nomenclature peut être utilisée quel que soit l'organe atteint et se base sur des mécanismes immuno-pathologiques (1).

2) L'hypersensibilité est utilisée pour décrire « les symptômes objectivement reproductibles ou les signes consécutifs à l'exposition d'un stimulus donné à une dose habituellement tolérée ». Quand ces symptômes sont secondaires à une prise médicamenteuse, il s'agit d'hypersensibilité médicamenteuse. Le terme d'« allergie médicamenteuse » ne doit être utilisé que si des mécanismes immunologiques ont été démontrés. Cette allergie peut être immédiate ou retardée selon le mécanisme. On parlera d'HS IgE médiée et immédiate (anticorps IgE spécifique de l'antigène en cause). Dans les formes d'HS non IgE médiée retardée, la réaction immunitaire est due à des lymphocytes spécifiques de l'antigène (allergie de contact) ou à des anticorps d'isotype G. Enfin le terme « intolérance médicamenteuse » concerne les HS pharmacologiques aussi appelées non allergiques. Elles sont liées au mécanisme d'inhibition de la voie COX 1 propre aux AINS. Les HS IgE-médiées sont

beaucoup moins fréquentes que les HS non allergiques (2). Le diagnostic positif d'hypersensibilité repose sur une anamnèse concordante, la réalisation éventuelle de tests cutanés: prick test, intra-dermo réaction (IDR) et/ou d'un bilan biologique : test d'activation des basophiles (TAB) notamment. Dans cette classe de médicament seul le test de provocation oral (TPO) positif est le gold standard pour affirmer l'HS médicamenteuse (3).

3) L'atopie se définit comme étant une prédisposition individuelle et/ou familiale, habituellement débutée dans l'enfance ou à l'adolescence, à être sensibilisé et à produire des anticorps de type immunoglobulines E (IgE) en réponse à l'exposition à des allergènes de l'environnement non toxiques. Ces personnes peuvent développer des symptômes typiques d'asthme, de rhino-conjonctivite ou de dermatite atopique allergique. Il s'agit d'une prédisposition à produire de façon durable des anticorps IgE contre des allergènes environnementaux associée à des manifestations cliniques. Ce terme ne peut être utilisé qu'en présence de symptômes typiques avec une anamnèse compatible et des tests allergologiques positifs.

II-3) Consommation des antalgiques et anti-inflammatoires en France :

Les substances actives suivantes : le Paracétamol associé ou non à la codéine et l'ibuprofène représentent en quantité délivrée 18.6% de la part de marché des officines françaises. La molécule la plus vendue en France, avec ou sans ordonnance, est le Paracétamol avec environ 130 millions d'unités. L'ibuprofène est en troisième position et le Diclofénac en douzième comme le montre la figure 1. Les AINS font partie des douze molécules les plus vendues au 1^{er} janvier 2012 selon l'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament) parmi les 2400 substances

actives différentes référencées sur le marché officinal français. L'aspirine est l'un des médicaments les plus consommés toutes catégories confondues et dont la production mondiale est la plus importante: elle atteint 40 000 tonnes par an soit 80 milliards de comprimés. En France environ 321,2 millions d'unités d'aspirines sont délivrées chaque année, ce qui représente une production de 1500 tonnes par an.

Rang	Substance active	Classe ATC	Part du marché 2011 cumulée
1	Paracétamol	Analgésique	Les 3 premières: 18,2 %
2	Codéine en association	Analgésique	
3	Ibuprofène	Anti-inflammatoire et analgésique	
4	Tramadol en association	Analgésique	Les 6 premières: 21,3 %
5	Acide acétylsalicylique	Antithrombotique	
6	Phloroglucinol	Médicament pour les troubles fonct. gastro-intestinaux	
7	Lévothyroxine sodique	Préparation thyroïdienne	Les 9 premières: 23,9 %
8	Amoxicilline	Antibiotique	
9	Paracétamol en association	Analgésique	
10	Metformine	Hypoglycémiant oral	Les 12 premières: 26,3 %
11	Macrogol	Laxatif	
12	Zolpidem	Hypnotique	
13	Colécalciférol	Vitamine D	Les 15 premières: 28,3 %
14	Diclofénac	Topique pour douleurs articulaires et musculaires	
15	Oméprazole	Anti-ulcéreux	
16	Alprazolam	Anxiolytique	Les 18 premières: 30,0 %
17	Méthadone	Médicament utilisé dans la dépendance aux opioïdes	
18	Furosémide	Diurétique	
19	Esoméprazole	Anti-ulcéreux	Les 21 premières: 31,6 %
20	Zopiclone	Hypnotique	
21	Atorvastatine	Hypolipémiant	
22	Larmes artificielles et autres préparations	Médicament ophtalmologique	Les 24 premières: 33,1 %
23	Dompéridone	Médicament pour les troubles fonct. gastro-intestinaux	
24	Amoxicilline et acide clavulanique	Antibiotique	
25	Desloratadine	Antihistaminique à usage systémique	Les 27 premières: 34,5 %
26	Diosmectite	Antidiarrhéique	
27	Acide acétylsalicylique	Analgésique	
28	Trimébutine	Médicament pour les troubles fonct. gastro-intestinaux	Les 30 premières: 35,8 %
29	Bisoprolol	Bétabloquant	
30	Associations (amides)	Anesthésique local	

Figure 1: Classement des 30 substances actives les plus utilisées en ville par nombre d'unités vendues en 2011.

La consommation d'AINS par les français reste donc très fréquente. Certains de ces médicaments peuvent être délivrés avec ou sans ordonnance, comme l'ibuprofène ou l'acide acétylsalicylique (ASA), qui est utilisée à visée anti-inflammatoire ou antiagrégante. Ces médicaments sont d'utilisation courante, souvent en automédication, mais pas pour autant sans risque pour les patients. Des effets secondaires ainsi que des interactions médicamenteuses sont très fréquents lors de leur consommation.

II- 4) Les complications des AINS et du Paracétamol

En France 9% des hospitalisations pour hémorragie digestive sont imputées aux seuls AINS, soit la deuxième classe médicamenteuse après les AVK. Pour l'ensemble des patients sous AINS au long cours, 2 à 4 % d'entre eux subissent un accident hémorragique digestif selon l'Agence nationale du médicament. Les données récentes présentées par le Dr Trechot * de la pharmacovigilance du CHU de Nancy recensent sur les 5 dernières années (au 30/12/2013) pas moins de 33000 effets indésirables documentés concernant les AINS en France. Les effets indésirables allergiques (EIA) représentent 3,5% du total. Les EIA graves diagnostiqués par des réactions de grade II et plus de la classification de Ring et Messmer représentent 67% de l'ensemble des EIA. Les 3 molécules les plus pourvoyeuses d'EIA graves recensés en pharmacovigilance sont, dans l'ordre, le Flurbiprofène, le Méloxicam et l'Ibuprofène.

** Données non publiées et présentées publiquement au Congrès français d'allergologie du 15 au 18 Avril 2014. Accord de l'auteur pour ce travail.*

II- 5) Les Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens :

Pour comprendre les mécanismes mis en jeu lors d'une réaction d'HS aux antalgiques antipyrétiques, il est important de connaître les différents éléments intervenant dans la cascade de l'inflammation (4). Dans un premier temps, nous évoquerons la synthèse des prostaglandines et des leucotriènes, éléments entrant dans le phénomène inflammatoire. Pour terminer par les différentes classes d'AINS et leur action pharmacologique qui est au cœur de la genèse de la plupart des réactions cliniques suspectes d'HS.

II-5 a) Mécanismes d'action des AINS :

- Métabolisme de l'acide arachidonique :

Le mécanisme d'action des AINS repose sur le métabolisme de l'acide arachidonique (AA), un phospholipide membranaire. Les phospholipides sont les composants principaux des membranes cellulaires, ils sont appelés glycéro-phospholipides car synthétisés à partir du glycérol. L'AA est synthétisé soit de façon endogène : à partir d'autres phospholipides membranaires grâce à l'action d'une enzyme, la phospholipase A2 (PLA2) qui le « détache » des phospholipides membranaires. Soit par synthèse exogène à partir d'un acide aminé apporté par l'alimentation, le linoléate (acide gras essentiel) après transformation hépatique. La PLA2 est soit présente à l'intérieur des cellules, soit en dehors. Cette enzyme est activée par différents stimuli : bradykinine, cytokines inflammatoires (interleukine 1, facteur de nécrose tumorale ou TNF- α) (5). Les prostaglandines sont formées dans la plupart des tissus à partir de l'AA qui est transformé principalement par quatre voies enzymatiques: les cyclo- oxygénases (COXs), la lipo-oxygénase (LOx), le cytochrome P450 et l'isoprostane (figure 2).

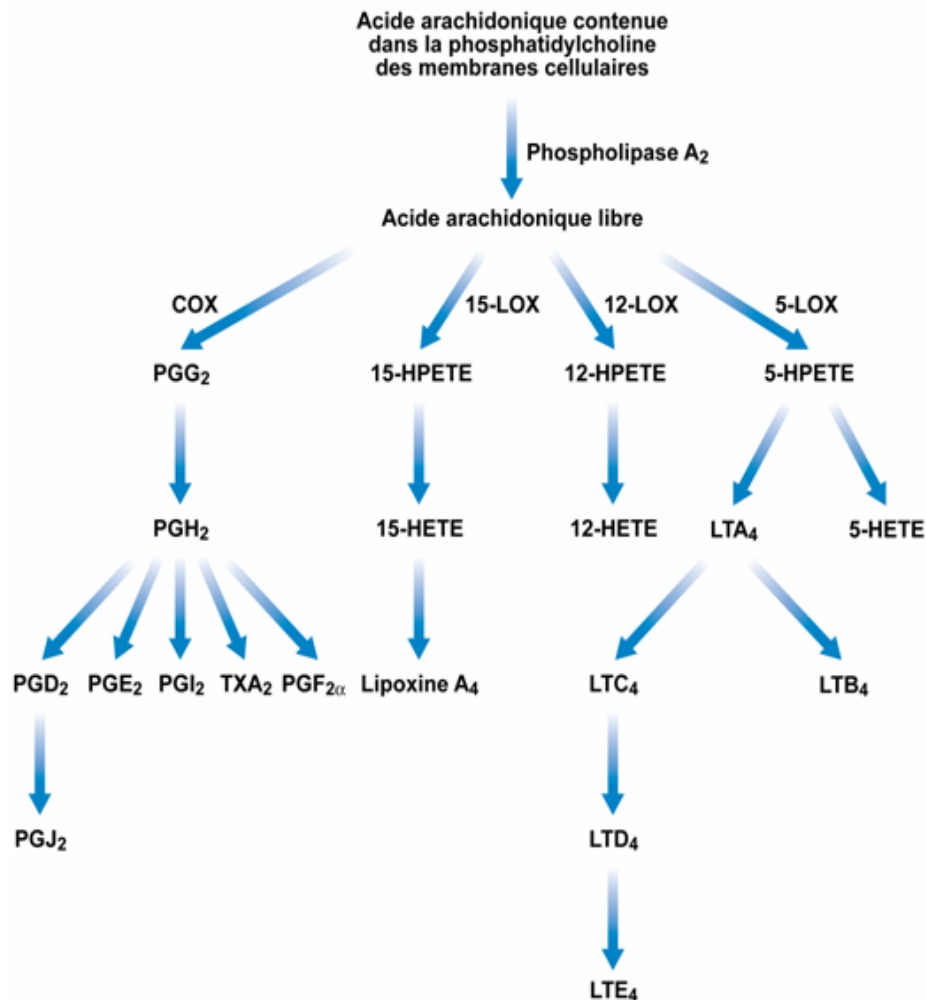


Figure 2: Résumé du métabolisme de l'acide arachidonique.

- Voie des cyclo-oxygénases :

La première enzyme intervenant dans la biotransformation de l'acide arachidonique est la prostaglandine H synthase. Cette enzyme est présente sous deux isoformes : la cyclo-oxygénase-1 appelée COX-1 et la cyclo-oxygénase-2 ou COX-2. Dans un premier temps, les COXs assurent une activité d'oxygénase sur l'acide arachidonique, permettant ainsi son oxydation et sa transformation en prostaglandines G₂ (PGG₂). Dans un second temps, les COXs assurent une activité peroxydasique provoquant la réduction de la PGG₂ en prostaglandine H₂ (PGH₂). Dans certains tissus ou dans certains types cellulaires sont exprimés des isomérases

et des synthases qui vont transformer de façon sélective les PGH₂ en prostaglandines, en thromboxanes A₂ (TXA₂) ou en prostacyclines. Chaque prostanoïde (prostaglandine, thromboxane et prostacycline) est localisé de façon spécifique dans un tissu. Les PGG₂ et PGH₂ sont transformées en PGI₂ (prostacyclines) par la prostacycline synthase, en TXA₂ (thromboxanes) par la thromboxane synthase, et en PGE₂ (prostaglandines série E), en PGF₂ α (prostaglandines série F α) ou en PGD₂ (prostaglandines série D). Il existe trois enzymes COXs : COX 1, 2 et 3. Les deux premières enzymes (à activité dioxgénase et peroxydase) ont le même poids moléculaires et partagent 60% de ressemblance dans l'ADN de leurs gènes, mais elles diffèrent particulièrement au niveau du site de liaison. COX-2 peut fixer davantage de molécules car le site actif est plus large, elle a plus d'affinité pour les peroxydes donc elle est active même en présence d'un faible taux de peroxydes contrairement à la COX-1. Cette dernière est constitutive c'est-à-dire qu'elle est présente de façon permanente dans une grande majorité des cellules. Elle permet un maintien de l'homéostasie de l'organisme. A l'inverse la COX-2 est inductible, et n'est activée que par les facteurs d'inflammation que sont les cytokines et les polysaccharides, en réponse à une réaction inflammatoire (6). L'enzyme COX-3 a moins d'activité enzymatique que les deux autres mais elle seule est inhibée par le Paracétamol.

	COX-1	COX-2
Type d'enzyme	Constitutive	Inductible
	Maintien de l'homéostasie de l'organisme	Réponse à une réaction inflammatoire
Rôle	Présente dans l'estomac, le rein, le colon, les plaquettes et la plupart des autres tissus	Activée par des stimuli comme les cytokines par exemple. Présente dans les chondrocytes, les cellules synoviales, les monocytes, les macrophages et les polynucléaires

Dr Faure actualités pharmaceutique 2009

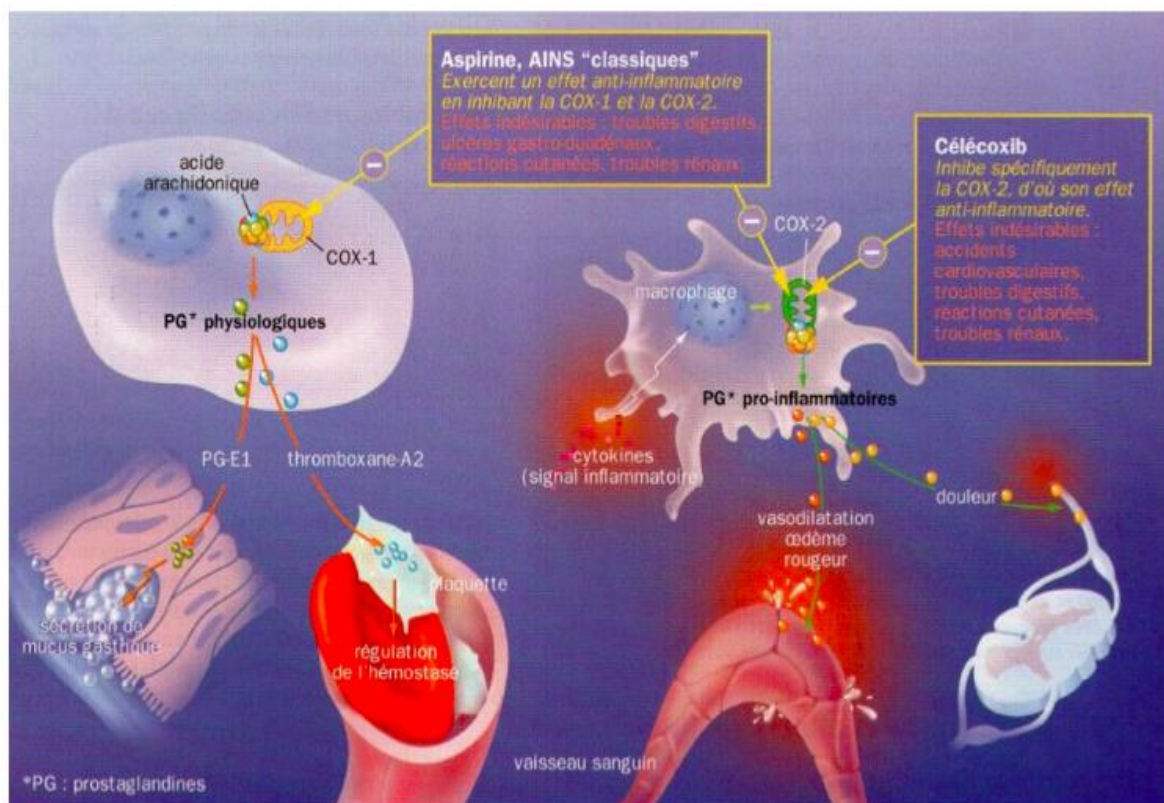
Tableau 1: Différence entre les COXs.

- Voie des lipo-oxygénases :

Les enzymes intervenant dans le métabolisme d'oxydation de l'acide arachidonique en hydroperoxyeicosatétraénoïques (HPETE) sont les lipo-oxygénases. Celles-ci diffèrent selon l'endroit où elles fixent le groupement hydroperoxy et selon leur localisation dans l'organisme. La 5-lipo-oxygénase produit le 5-HPETE qui induit la synthèse de leucotriènes. La cascade de synthèse aboutie à la formation de peptido-leucotriènes et cystéinyl-leucotriènes (LTC₄, LTD₄ et LTE₄). La molécule LTD₄ agit par chimiotactisme sur les polynucléaires neutrophiles, éosinophiles et sur les monocytes, elle provoque la dégranulation des neutrophiles et le relargage des enzymes lysosomiales. Elle est impliquée dans les voies de la douleur et de la réponse immune. Les cystéinyl-leucotriènes ont une action sur les voies respiratoires et vasculaires provoquant leur bronchoconstriction. Leurs taux sont augmentés chez les patients en crise d'asthme, lors de pathologies inflammatoires et dans les cas de réactions d'hypersensibilité (7).

II-5 b) Mécanismes d'HS aux AINS :

Le mécanisme de l'HS non allergique aux AINS consisterait en un blocage de la production des prostaglandines (PGs), et notamment de la PGE₂, suite à une inhibition de la COX-1. La PGE₂ exerce des effets inhibiteurs sur la 5-LOx responsable de la production des leucotriènes histaminolibérateurs, vasodilatateurs, constricteurs du muscle lisse et pro-inflammatoires. L'inhibition de la COX-1 entraînerait ainsi indirectement une majoration de la production des LTD₄, par les basophiles, les mastocytes et les éosinophiles (figure 3). Les AINS stimulent également la production de certaines cytokines pro-inflammatoires et histaminolibératrices comme IL-1 et TNF- α .



Dr Wiit-Deguillaume. Le moniteur de pharmacie, 2010

Figure 3: Action des AINS via les COXs.

Des cas relativement rares de réactions immédiates ou très accélérées (anaphylaxie,

urticaire et/ou angioœdème, rhinite et/ou asthme) spécifiques d'un AINS ou d'une famille d'AINS, associés à une tolérance aux autres antalgiques antipyrétiques ont été rapportés, chez des enfants et des adultes (8). L'HS IgE médiée aux AINS, notamment au Paracétamol, bien que plus que rare et pouvant être sujet à controverse, s'appuie sur un TPO positif et/ou des TC positifs corrélé à la tolérance des autres classes d'antalgiques antipyrétiques. Des dosages IgE spécifiques ainsi que des TAB positifs contre le Paracétamol ont déjà été décrit (9 ;10).

II-5 c) Classification des différents AINS :

Les AINS sont classés en plusieurs groupes. La classification basée sur la sélectivité ou affinité COX-1 ou COX-2 est la plus utilisée des classifications des AINS (11).

Sur le plan de l'hypersensibilité on peut la résumer selon un diagramme d'inhibition de la voie des COXs (figure 4). Cette hiérarchisation est un outil indispensable lors d'une HS suspectée à une classe d'AINS. Elle permet aussi de guider l'allergologue dans la hiérarchisation des TPO à envisager. Elle peut aussi guider le médecin pour proposer une alternative thérapeutique.

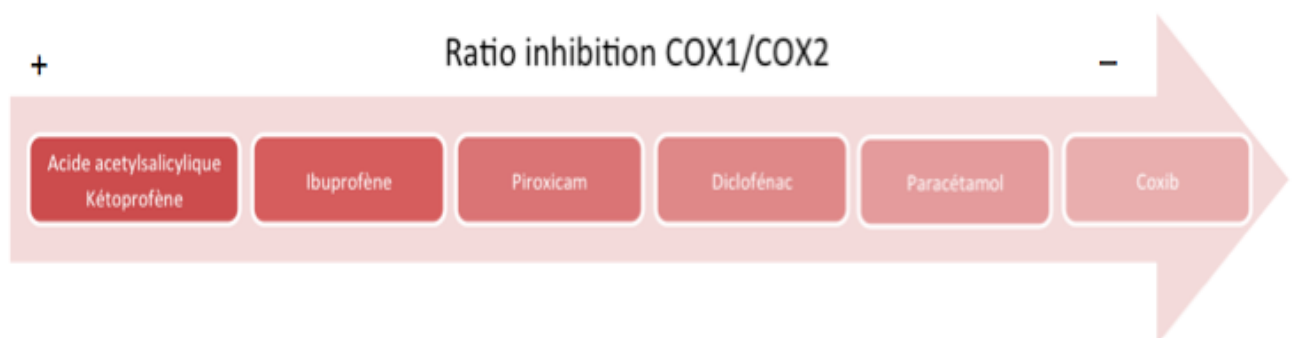


Figure 4: Degrés d'inhibition des COXs selon les classes d'AINS.

- AINS inhibiteurs non sélectifs de COXs :

Paracétamol ou acetamoniphen: Inhibiteur non sélectif avec degrés d'inhibition très faible pour la COX-1. Il ne présente pas d'action anti-inflammatoire et anti-agrégante.

Le Paracétamol agit en inhibant au niveau central la production de prostaglandines, impliquées dans les processus de la douleur et de la fièvre, par le biais d'une action inhibitrice sur l'enzyme PGH2 synthase via les COXs et un site « peroxydase » cible plus spécifique du Paracétamol.

Acide acétylsalicylique (ASA): La structure de l'acide acétylsalicylique est le chef de file des AINS non sélectifs avec une forte inhibition de la COX-1: la fonction acide carboxylique mime l'acide carboxylique de l'acide arachidonique, L'ASA possède des propriétés antalgiques, anti-inflammatoires, antipyrétiques et anti-agrégantes plaquettaires.

Acide anthranilique et apparentés: La fonction acide carboxylique mime l'acide carboxylique de l'acide arachidonique. En France seul les dérivés de l'acide Méfénamique comme le Nifluril® existent.

Acides arylacétiques et hétéroarylacétiques: La fonction acide carboxylique mime l'acide carboxylique de l'acide arachidonique. En effet, l'acéclofénac est une prodrogue qui, une fois dans l'organisme, verra sa fonction ester saponifiée par des estérases pour libérer le Diclofénac.

Acides arylpropioniques: La fonction acide carboxylique mime l'acide carboxylique de l'acide arachidonique. Cette famille est représentée par l'Ibuprofène, le Naproxène, le Flurbiprofène, le Kétoprofène, le Fénoprofène, l'Acide Tiaprofénique.

Les dérivés sulfonés: La fonction énole mime l'acide carboxylique de l'acide arachidonique et les deux cycles aromatiques miment respectivement les doubles liaisons 5/8 et 11.

- AINS inhibiteurs sélectifs de COX-2 :

Nimésulide: La fonction sulfonamide mime l'acide carboxylique de l'acide arachidonique. La partie hydrophobe de cette molécule est représentée par un cycle

aromatique lui-même espacé du second système cyclique par un atome d'oxygène.

Les COXIBS: La fonction sulfonamide (Célécoxib et Parécoxib) mime l'acide carboxylique de l'acide arachidonique. Les parties hydrophobes sont représentées par les cycles aromatiques mimant respectivement les doubles liaisons 5/8 et 11.

Les structures chimiques des différentes classes d'AINS sont représentées en annexe 1. Le tableau 2 résume la classification des AINS.

Famille chimique	Dénomination commune internationale	Spécialités (exemples)	Posologie quotidienne Moyenne / Maximale
Salicylés	Acide acétylsalicylique Acétylsalicylate de lysine Carbasalate calcique	Aspirine Upsa Aspégic Solupsan	2-3 g / 6 g 2-3 g / 6 g 2-3 g / 6 g
Acide arylcarboxylique	Acide tiaprofénique* Fénoprofène Flurbiprofène Ibuprofène* Kétoprofène* Naproxène sodique* Nabumétone Étodolac Didofénac* Kétorolac Ibuprofène * Alminoprofène Acéclofénac	Surgam Nalgésic Cébutid Brufen Profénid Apranax Nabucox Lodine Voltarène <i>Acular</i> <i>Advil</i> <i>Minalfène</i> <i>Cartrex</i>	300-400 mg / 600 mg 900 mg / 1 500 mg 100 mg / 300 mg 1,2 g / 2,4 g 150 mg / 300 mg 550 mg / 1 100 mg 1 g / 2 g 200 mg / 600 mg 75-100 mg / 150 mg collyre 1,2 g / 2,4 g 600 mg / 900 mg 200 mg / 200 mg
Acides anthraniliques ou fénamates	Acide néfénamique Acide niflumique	<i>Ponstyl</i> <i>Nifluril</i>	750-1 000 mg / 1 500 mg 750-1 000 mg / 1 500 mg
Coxibs	Célécoxib Parécoxib	Celebrex <i>Dynastat</i>	200 mg / 400 mg Voie parentérale
Oxicams	Méloxicam Piroxicam* Tenoxicam	Mobic Feldène Tilcotil	7,5 mg / 15 mg 10-20 mg / 30-40 mg 10 mg / 20 mg
Indoliques	Indométacine* Sulindac	Indocid <i>Arthroline</i>	50-100 mg / 150-200 mg 200 mg / 400 mg
Pyrazolés	Phénylbutazone	<i>Butazolidine</i>	100-300 mg / 600 mg
Autre AINS	Nimésulide	<i>Néxen</i>	200 mg / 200 mg

Collège français des rhumatologues

Tableau 2: Classification des AINS et dénominations commerciales.

II-6) Fréquence de l'hypersensibilité aux AINS :

Fernand Widal décrit en 1922 le premier bronchospasme induit par l'aspirine, il s'observait surtout chez un type de patient particulier, atteint d'un asthme sévère avec une polypose naso-sinusienne. Dans la littérature la prévalence des réactions d'HS « tout venant » varie entre 3% et 15 % en population générale. Les réactions d'HS médicamenteuses suspectes d'allergies sont moins fréquentes. Les molécules les plus fréquemment accusées, tant chez l'enfant que chez l'adulte, sont les antibiotiques avec en premier lieu les β -lactamines entre 40 et 70 %, puis les antalgiques, antipyrétiques et anti-inflammatoires non stéroïdiens pour environ 20 % (8). La prévalence des réactions d'HS aux antalgiques, antipyrétiques est ainsi estimée entre 0,5 et 1,9% % dans la population générale. Bien plus élevée chez les patients atteints d'asthme ou d'urticaire chronique chez qui elle peut atteindre 30% (12). Des réactions d'hypersensibilité à quasi tous les AINS ont été observées, quelle que soit leur structure chimique. Le groupe des hétéroarylacétiques et ASA semble porter un risque plus élevé de réactions anaphylactiques que les autres groupes. Les inhibiteurs sélectifs des COX-2 peuvent également provoquer des réactions d'hypersensibilité avec une incidence estimée à 0,008 % (13).

II-7) Le bilan allergologique devant une suspicion d'HS aux AINS :

En 2011, l'European Network for Drug Allergy (ENDA) et l'Académie Européenne d'Allergologie (EAACI) définissent une nouvelle méthodologie de prise en charge des réactions suspectes d'HS aux AINS et au Paracétamol (3), de même qu'une refonte de la classification des diagnostics se basant sur les différents phénotypes cliniques observés. Une version traduite en français est représentée par la figure 5.

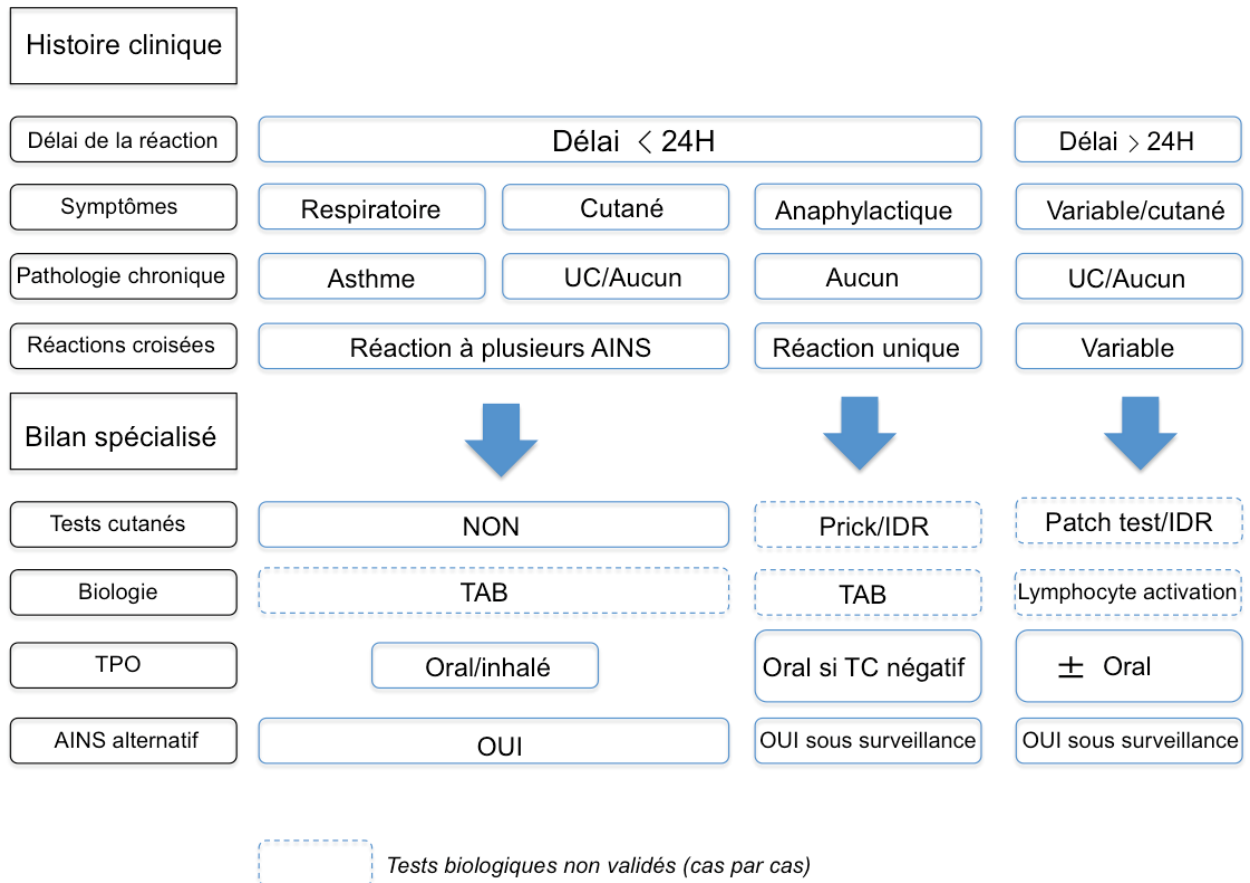


Figure 5: Démarche diagnostique devant une suspicion d'HS aux AINS adaptée de la référence ENDA 2011.

L'anamnèse est l'étape cruciale devant toutes réactions suspectes d'HS. Il est indispensable de savoir si l'histoire clinique est compatible avec une HS médicamenteuse. Les symptômes cliniques présentés par le patient doivent être concordants avec ceux d'une réaction d'HS. Les signes cutanéomuqueux sont présents dans plus de 3/4 des cas et souvent associés avec une urticaire et/ou angioedème, notamment de la face. Les signes respiratoires représentent la deuxième entité clinique par ordre de fréquence. La durée de survenue des signes cliniques après la prise médicamenteuse est indispensable à renseigner, car elle permet de suspecter une réaction IgE médiée surtout quand elle survient dans l'heure suivant la prise. Les antécédents du patient sont à préciser car ils peuvent être corrélés au degré de sévérité de la réaction ou aux probabilités de récives. On

recherchera en priorité les antécédents tels que l'asthme, la polypose nasosinusienne, l'atopie ou l'urticaire chronique. Enfin bien préciser les cofacteurs associés à la prise médicamenteuse tels que la fièvre, les co-antalgiques, l'effort ou bien encore la prise d'alcool. Il convient de réaliser le questionnaire de l'ENDA (annexe n°2) qui reprend les différents points, très utile à la consultation.

Le bilan allergologique est à effectuer au moins 6 semaines après l'épisode initial. Il repose essentiellement sur le TPO (gold standard) qui permet la réintroduction de la molécule suspecte ou bien son alternative médicamenteuse (14). Selon la pertinence et la fiabilité de l'interrogatoire il est parfois souhaitable de compléter ces explorations en amont par des TC. Bien qu'ayant une sensibilité et spécificité faible aux alentours de 60%, ils peuvent servir dans le cas d'une réaction suspecte d'être IgE médiée à une molécule isolée, notamment le Paracétamol ou devant une réaction anaphylactique initiale sévère. La positivité des TC dans ce cas contre indique la molécule et doit aboutir à un TPO à une molécule alternative. Les patch-tests sont à privilégier dans les cas de réactions cutanées très retardées ou devant une suspicion de réaction de type IV de Gell et Coombs. Le TAB peut servir de complément de bilan devant une réaction fortement suspecte d'HS IgE médiée, bien que non validé (15). Une récente classification des réactions d'HS aux AINS s'appuie sur les phénotypes cliniques induits par les AINS (tableau 3). Elle permet une approche plus physiopathologique et facilite la démarche diagnostique et thérapeutique (16).

Type de réactions cliniques	Délai de réaction	Manifestations cliniques	Type Hypersensibilité	Mécanisme immuno-pharmacologique
Asthme exacerbé par au moins un AINS	Immédiat	Asthme hyperréactivité bronchique	HS pharmacologique multiple	Inhibition COX-1
Dermatose exacerbée par au moins un AINS	Immédiat ou retardé	Urticaire et/ou angioedème	HS pharmacologique multiple	Inhibition COX-1
Urticaire et angioedème exacerbé par plusieurs AINS	Immédiat	Urticaire et/ou angioedème Anaphylaxie	HS pharmacologique multiple	Inhibition COX-1
HS IgE médiée par un AINS	Immédiat	Angioedème/ anaphylaxie	HS unique IgE médiée	IgE médiée
HS cellulaire médiée par un AINS	Retardé	Réaction cutanée sévère, Néphrite tubulo-interstitielle, méningite aseptique	HS unique lymphocytaire T	Cellulaire T cytotoxique

Tableau 3: Classification des réactions aux AINS.

Fort d'une importante cohorte suspecte d'HS aux AINS aussi bien adulte que pédiatrique, il nous a semblé intéressant de confronter nos résultats aux derniers travaux dans le domaine et d'en tirer une synthèse utile à la consultation pour tout médecin confronté à ce problème notamment en médecine générale.

Les objectifs de l'étude étaient les suivants :

- 1) Evaluer la fréquence des hypersensibilités aux AINS.
 - 2) Déterminer leurs mécanismes immunologiques ou pharmacologiques.
 - 3) Définir les différents phénotypes cliniques de ces l'hypersensibilités.
 - 4) Proposer un arbre de décision utile en consultation de médecine générale.
-

III- MATERIELS ET METHODES

III-1) Schéma de l'étude :

Cette étude observationnelle comparative, bi-centrique et rétrospective avec recueils prospectifs des données a été menée du 1er janvier 2011 au 31 décembre 2013 au sein des hôpitaux de jour (HDJ) de Pneumologie adulte du CHU Pasteur et de Pédiatrie du CHU et de la Fondation Lenval à Nice. Sur cette période de trois ans, ont été inclus tous les patients ayant bénéficié d'un bilan allergologique à la suite d'une réaction suspecte d'HS aux AINS et/ou au Paracétamol. L'exploration allergologique était standardisée dans les deux centres grâce à un dossier type reprenant les grands axes du questionnaire ENDA.

III-2) Objectifs de l'étude :

Notre objectif principal était d'évaluer la fréquence des HS aux AINS. Nos objectifs secondaires étaient de définir les mécanismes immunologiques ou pharmacologiques mis en jeu lors des réactions d'hypersensibilité, de préciser les différents phénotypes cliniques retrouvés dans les HS aux AINS, de rechercher des facteurs associés à l'HS, et enfin d'établir un arbre décisionnel utile en consultation de médecine générale.

III-3) Critères d'inclusion et de non inclusion :

- Les critères d'inclusion étaient les suivants :
- Tous les enfants et adultes venus en hôpitaux de jour pendant la période précisée

pour des explorations allergologiques concernant un ou plusieurs AINS incluant le Paracétamol au CHU Pasteur ou aux hôpitaux pédiatriques du CHU-Lenval de Nice.

- Les critères de non inclusion de l'étude étaient les suivants :
 - Tout dossier clinique incomplet ou non conclu empêchant de poser un diagnostic.
 - Tous les patients n'ayant pu finaliser les explorations allergologiques pour des raisons techniques ou personnelles.

III-4) Le recueil des données :

III-4 a) Le mode de recueil :

Les données utiles à l'étude ont été recueillies grâce aux agendas et au fichier informatisé des TPO et des TC de 2011, 2012 et 2013 de l'hôpital de jour de Pneumologie (Hôpital Pasteur) et de Pédiatrie (Fondation Lenval). Pour ce travail nous avons conservé uniquement les dossiers patients ayant pour motif l'exploration d'une réaction suspecte d'HS aux AINS. Chaque dossier a été récupéré au sein des archives du service dont il dépendait pour en collecter les données cliniques et para cliniques pertinentes.

III-4 b) Les données recueillies au cours de l'étude:

Les données sélectionnées dans les dossiers cliniques étaient :

- Les données démographiques ;
- Les antécédents d'atopie, d'asthme, de rhinite allergique, de conjonctivite allergique, d'urticaire chronique (UC), de polypose, d'allergie alimentaire, d'eczéma, d'allergie à un autre médicament, ainsi que les antécédents familiaux ;
- Les autres antécédents non allergiques ;

- Le tabagisme ;
- Les pathologies co-existantes justifiant l'utilisation d'AINS,
- Les co-facteurs retrouvés lors de l'HS : co-antalgie, fièvre, sport, alcool, règles ;
- Le motif initial de la prise de l'AINS ;
- Le ou les médicaments suspects (AINS, ASA, Paracétamol) et sa classe pharmacologique;
- L'antériorité d'une réaction d'hypersensibilité aux AINS ;
- Les molécules tolérées ;
- La voie d'administration ;
- Le délai d'apparition de symptômes: immédiat (<1 heure) ou retardé ;
- Les manifestations cliniques suspectées comme allergiques: choc anaphylactique, œdème de Quincke, toxidermie, urticaire, prurit, urticaire généralisée, angioœdème, rhino conjonctivite, signes digestifs, bronchospasme, toux, dyspnée ;
- Le type de prise en charge médicale de la réaction : aucune, simple consultation, hospitalisation, recours à l'adrénaline ;
- Les résultats des TC, du TPO, dosage biologique éventuel à la suite des explorations allergologiques ;
- Le seuil et le délai de réactivité lors d'un TPO positif ;
- Les manifestations cliniques au décours du TPO positif ;
- Le diagnostic conclu par le médecin allergologue ;
- La classification des patients selon les phénotypes cliniques ;

III-5) Les explorations allergologiques :

La plupart des patients étaient préalablement vus en consultation spécialisée par l'un des médecins du service, en Pédiatrie ou en Pneumologie. Les médecins réalisant

cette consultation étaient allergologues, pneumologues, pédiatres ou anesthésistes. Ils détenaient tous une spécialisation en allergologie. Les médecins adressant les patients étaient principalement des pédiatres pour la cohorte pédiatrique. Il s'agissait le plus souvent de médecins généralistes, d'anesthésistes, plus rarement de pneumologues, cardiologues, rhumatologues ou dermatologues pour la cohorte d'adulte. Certains patients consultaient spontanément en HDJ.

La consultation initiale d'allergologie s'attachait à suivre les items du « Drug Hypersensitivity questionnaire » de l'ENDA. Par la suite le patient était convoqué en HDJ, 4 à 6 semaines minimum après la réaction suspectée. Les antihistaminiques devaient être stoppées au moins 7 jours avant, les antidépresseurs 3 semaines avant si possible, les benzodiazépines 48h avant. L'arrêt des bêta bloquants était impératif 48 heures avant le TPO sauf contre-indication.

Le jour des explorations, un consentement était signé par le patient expliquant les tests et les risques encourus. Une voie veineuse périphérique de sécurité était posée à titre systématique. A la suite d'un TPO une ordonnance de sécurité comprenant des corticoïdes et un antihistaminique était remise au patient en cas de réaction au domicile. Une synthèse et les consignes étaient données au patient avant qu'un courrier lui soit adressé ainsi qu'au médecin traitant.

III-5 a) Les tests cutanés :

- Les pricks-tests :

Les tests cutanés ont été réalisés selon les recommandations de l'Académie Européenne d'Allergologie et d'Immunologie Clinique (17). Les pricks tests explorent l'hypersensibilité médiée par le mastocyte cutané. La réactivité de la peau est testée par un témoin positif (di chlorhydrate d'histamine 10mg/ml) et un témoin négatif

(illustration 1). Ce qui permet de rechercher un dermographisme, cause de faux positifs. Tous les tests cutanés étaient contrôlés par la solution témoin positive et négative. Les tests étaient lus au bout de 20 minutes et considérés comme positifs si le diamètre au site d'injection du médicament était supérieur d'au moins 3 mm au site d'injection de la solution témoin négatif ou bien si son diamètre était supérieur ou égal à la moitié du diamètre du témoin positif.



Illustration 1: Prick tests réalisés sur l'avant bras.

- Les Intra-dermoréactions :

Ces tests explorent l'HS IgE médiée immédiate ou retardée. Les médicaments pour les tests cutanés intra-dermiques étaient des solutions injectables. L'injection intra-dermique consistait à l'injection dans le derme de l'avant bras de 0,03 à 0,05 ml de la substance médicamenteuse (illustration 2). Le test IDR était toujours réalisé après le prick test en raison des risques de réaction systémique. La lecture était faite 20 minutes après l'injection et comparée au diamètre du site d'injection du témoin négatif. La lecture était positive si la papule avait doublé de taille par rapport à la papule initiale (17). L'apparition d'une réaction clinique objective d'hypersensibilité ou une positivité cutanée validait l'allergie médicamenteuse. Une lecture retardée était possible jusqu'à une semaine dans certains cas

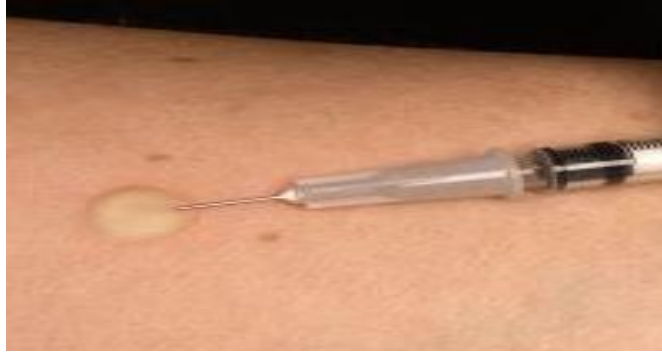


Illustration 2: Réalisation d'une IDR.

- Les patch tests :

Ces tests explorent l'hypersensibilité cellulaire retardée. Il s'agissait de l'application de l'extrait allergénique sur un morceau de gaze, appliqué au niveau d'une zone cutanée protégée (le dos le plus souvent) et maintenu en place 48 à 72 heures (illustration 3). Le retrait du patch permettait de rechercher un eczéma témoin d'une réaction spécifique contre l'allergène.

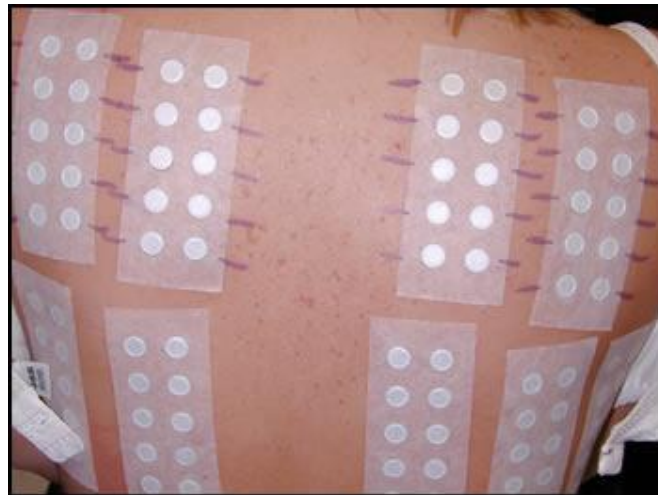


Illustration 3: Réalisation de patch tests.

III-5 b) La biologie :

Il s'agissait essentiellement du dosage de la tryptase sérique (norme $<10\text{nmol/l}$) pour documenter une réaction anaphylactique grave lors des épisodes d'HS, susceptible

d'être IgE médiée. Ou bien dans le cadre d'une suspicion d'hyperactivité mastocytaire pourvoyeuse d'intolérance médicamenteuse non allergique. Le TAB était l'autre test parfois utilisé dans ces explorations allergologiques. Il cherchait à reproduire in vitro le déclenchement de cette réaction d'hypersensibilité IgE médiée en mettant directement en contact la cellule avec les allergènes suspects. L'objectif était de mesurer l'expression des basophiles activés exprimant à leur surface les récepteurs de fortes affinités pour les IgE après pontage de ces récepteurs par l'allergène. Cette activité était mesurée en cytométrie de flux avec un témoin négatif qui servait de contrôle. Un TAB était considéré comme positif si au moins 10% des basophiles s'activaient. Le TAB pouvait permettre de compléter les résultats et d'étayer le diagnostic dans les cas suspects d'HS IgE médiée (9).

III-5 c) Le test de provocation oral ou intraveineux :

Le TPO était réalisé en hôpital de jour, il consistait en l'administration par voie orale de doses progressivement croissantes de la molécule suspecte d'HS (TPO homologue), ou d'une molécule alternative (TPO hétérologue). Le nombre de paliers était défini au départ, allant jusqu'à une dose totale cumulée qui devait représenter au minimum les 2/3 de la posologie du médicament. Les signes cliniques étaient observés et les paramètres paracliniques étaient surveillés à intervalle régulier: fréquence cardiaque, tension artérielle, saturation en oxygène, débit expiratoire de pointe. Toute réaction respiratoire, cutanée, digestive, cardio-vasculaire objectivable permettait de considérer le test positif. Une surveillance de 2 heures après le TPO était indispensable.

Si le TPO était positif ; le patient était diagnostiqué hypersensible à la molécule et une carte d'éviction de la molécule lui était remise en main propre. Un second HDJ

lui était proposé à distance pour tester une molécule alternative.

Si le TPO était négatif ; il n'existait pas de réaction hypersensible dite immédiate, cependant des réactions retardées étaient toujours possibles. Un document avec les consignes à suivre en cas de signes cliniques au domicile lui était remis avec le numéro du service. Ainsi qu'une ordonnance comportant un antihistaminique et un corticoïde oral. Les réactions tardives ont été rapportées par téléphone.

III-6) Synthèse des explorations et diagnostic :

A la fin des explorations allergologiques, un diagnostic positif ou négatif était retenu selon les résultats du TPO (gold standard) et/ou des test cutanés.

La figure 6 résume l'ensemble des explorations permettant d'établir un diagnostic. Un patient était défini comme "hypersensible" aux AINS quand le TPO et/ou les TC étaient positifs et "non hypersensible" à la suite d'un TPO négatif.

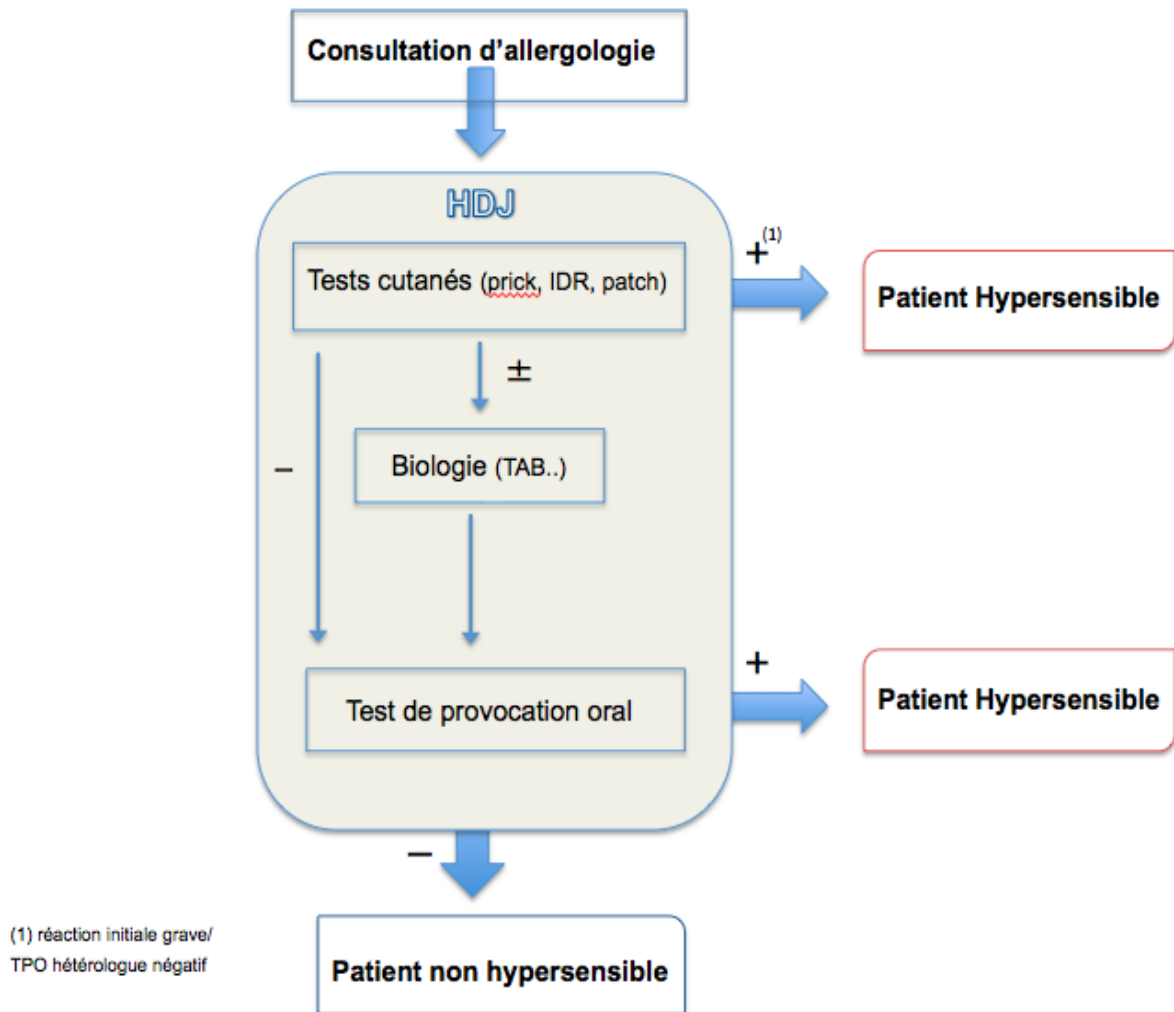


Figure 6: Exploration allergologique d'une suspicion d'HS aux AINS.

Le diagnostic positif d'hypersensibilité était retenu quand l'histoire clinique initiale décrite par le patient était compatible avec une réaction d'HS médicamenteuse associée au minimum à un TPO positif lors de l'HDJ. L'hypersensibilité était également définie par des TC positifs associés à une réaction anaphylactique initiale grave ne permettant pas d'effectuer un TPO homologue.

- Les différents phénotypes :

Le phénotype d'urticaire et angioedème induit par plusieurs AINS (HSMA) était suspecté quand l'histoire clinique initiale évoquait une réaction d'HS à au moins deux

AINS de classe différente comprenant ou non le Paracétamol. Le diagnostic était confirmé par un TPO homologue positif lors de l'HDJ et un second TPO hétérologue positif lors d'un nouvel HDJ. L'exploration pouvait être complétée par un bilan biologique et des TC.

Le phénotype d'asthme exacerbé par au moins un AINS était évoqué quand l'histoire clinique initiale était compatible avec une réaction d'HS à au moins un AINS dominée par une exacerbation d'asthme préexistant. Le diagnostic était confirmé par un TPO homologue ou hétérologue positif lors de l'HDJ avec des signes cliniques respiratoires objectivables.

Le phénotype d'HS IgE médiée était retenu quand le TPO homologue était positif avec une réaction anaphylactique systémique objectivée lors de l'HDJ et un TPO hétérologue négatif lors d'un second HDJ. Soit à la suite de TC positifs associés à une réaction anaphylactique initiale grave pour laquelle il n'était pas envisageable d'effectuer un TPO homologue et un TPO hétérologue négatif lors d'un second HDJ.

Le phénotype de dermatose exacerbée par au moins un AINS était évoqué quand l'histoire clinique initiale était compatible avec une réaction d'HS à au moins un AINS dominée par une poussée d'urticaire chronique préexistante. Le diagnostic était confirmé par un TPO homologue ou hétérologue positif lors de l'HDJ avec des signes cliniques cutanés objectivables dominés par la réaction urticarienne. L'exploration pouvait être complétée par un bilan biologique et des TC.

Le phénotype d'HS cellulaire type IV était retenu quand l'histoire clinique initiale était compatible avec une réaction d'HS retardée sévère cutanée, hématologique ou rénale au décours d'une prise médicamenteuse documentée puis complétée par un TPO hétérologue négatif en HDJ.

Les phénotypes cliniques IgE médiée et cellulaire étaient regroupés en HS dites allergiques médiées par un mécanisme immunologique. Les phénotypes cliniques d'HSMA, d'asthme exacerbé par au moins un AINS ou de dermatose exacerbée par au moins un AINS étaient regroupés en HS dites non allergiques (pharmacologiques) liées à l'inhibition des COXs.

III-7) Analyses statistiques :

La comparaison des données qualitatives binaires a été analysée avec le test exact de Fischer. La comparaison des données quantitatives a été analysée avec le test de T de Student. Les données quantitatives sont exprimées en moyenne \pm écart type. Les résultats étaient considérés comme significatifs pour un intervalle de confiance de 95% ($p < 0,05$). Les statistiques ont été calculées avec le logiciel StatView version 5.0 et BiostatGV.

IV-RESULTATS

IV-1) Caractéristiques de la population :

Sur une période de 3 ans, de janvier 2011 à décembre 2013, 108 adultes et 28 enfants étaient éligibles à l'inclusion. Parmi eux, 8 adultes et 5 enfants ont été exclus par le caractère incomplet des explorations allergologiques (refus de TPO, absence le jour de la convocation, etc...). Au total, 100 adultes et 23 enfants suspects d'HS aux AINS ont été inclus dans l'étude (figure 7).

Le diagnostic d'HS tout type confondu a été posé chez 30 patients (26 adultes et 4 enfants) soit 24% de la population étudiée. Le mécanisme pharmacologique via l'inhibition des COXs était en cause dans 24 des 30 diagnostics d'HS ce qui représentait 80% des cas.

Parmi les 30 patients hypersensibles, la répartition selon les 5 phénotypes cliniques est présentée dans la figure 7.

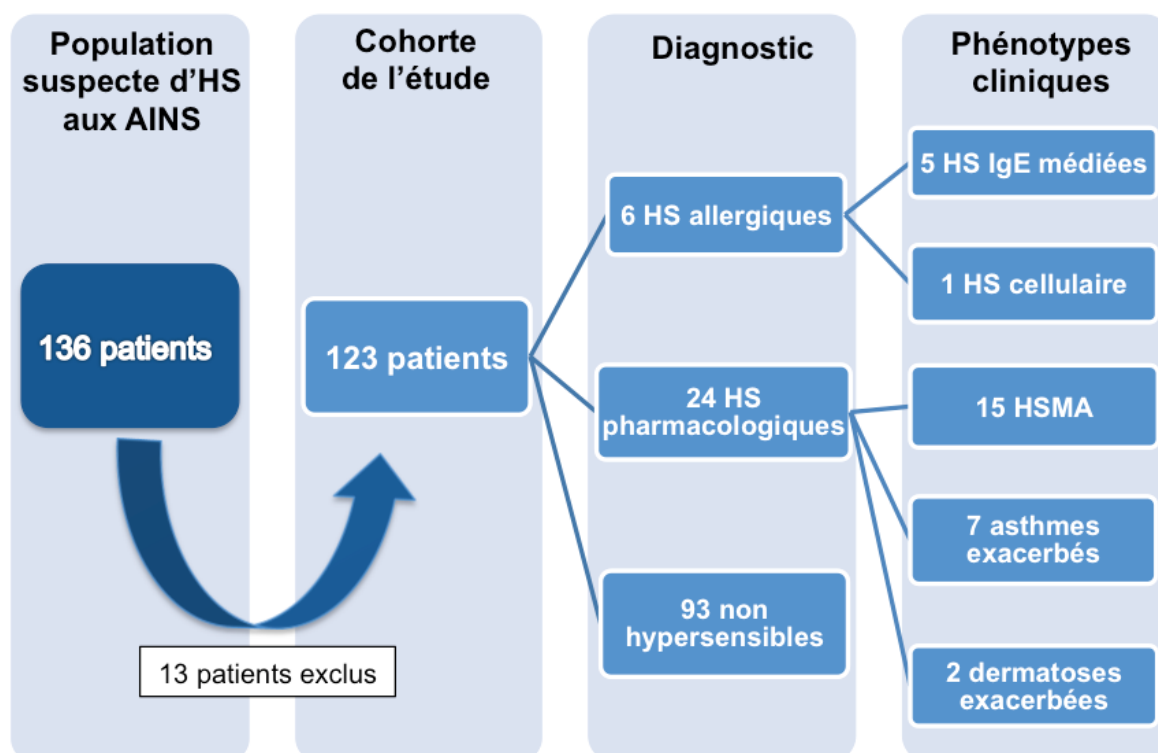


Figure 7: Résumé des explorations et classification des patients selon 5 phénotypes.

IV-1 a) Sexe et âge des patients explorés :

L'âge retenu pour les patients était celui au moment de l'exploration en HDJ. Parmi les 123 patients analysés, 72 étaient de sexe féminin et 51 de sexe masculin, soit un sex-ratio de 1,4 pour une moyenne de $40,5 \pm 20,9$ ans. Le tableau 4 représente la fréquence des patients explorés par tranche d'âge. Leur répartition apparaît homogène.

Tranches d'âge (années)	[3 ; 17 [[18 ; 30 [[30 ; 40 [[40 ; 50 [[50 ; 60 [> ou = 60
Patients n (%)	23 (19)	14 (12)	13 (11)	21 (17)	26 (21)	25 (20)

Tableau 4: Répartition par tranches d'âge des 123 patients suspects d'HS aux AINS.

IV-1 b) Parcours des patients avant la consultation d'allergologie :

Parmi les 100 adultes, 63% étaient adressés par leur médecin généraliste et 25% par un médecin spécialiste dont 14 pneumologues/allergologues, 4 anesthésistes-réanimateurs, 3 cardiologues, 2 infectiologues et 2 rhumatologues (tableau 5). Le parcours n'était pas renseigné dans 9% des cas et 3% avaient consulté seul. Parmi les 23 enfants, 78% étaient adressés par leur pédiatre, 18% par leur médecin généraliste et le parcours n'était pas renseigné dans 5% des cas.

<i>Patient adressé par :</i>	<i>Adulte</i>	<i>Enfant</i>
Médecin généraliste n (%)	63 (63%)	4 (18%)
Pédiatre n (%)	0 (0%)	18 (78%)
Médecin autres spécialités n (%)	25 (25%)	0
Pneumologue/allergologue n (%)	14 (14%)	
Anesthésiste n (%)	4 (4%)	
Cardiologue n (%)	3 (3%)	
Infectiologue n (%)	2 (2%)	
Rhumatologue n (%)	2 (2%)	
Consultation spontanée n (%)	3 (3%)	0
Non renseigné n (%)	9 (9%)	1 (5%)

Tableau 5: Répartition des médecins adressant les patients pour suspicion d'HS aux AINS.

IV-1 c) Motifs de la prescription et AINS suspectés :

Plusieurs indications médicales ont été retrouvées justifiant la prise d'AINS ou de Paracétamol. Il s'agissait majoritairement de prises à visée antalgique ou antipyrétique (82% des cas). Les autres motifs de prise d'AINS répertoriés dans la cohorte étaient plus rares. Parmi eux, on retrouvait une indication d'antalgie

peropératoire dans 6% des cas, une indication cardiologique lors d'introduction d'antiagrégant tel que l'Aspirine dans 5% des cas. Dans 7% des cas le motif de la prise n'était pas précisé. Ceci pouvait s'expliquer par un biais de mémoire dû au délai de consultation parfois très éloigné de la réaction supposée allergique. Les AINS suspectés sont classés par ordre de fréquence dans le tableau 6.

<i>AINS suspectés</i>	<i>Patients n (%)</i>
Paracétamol	48 (34%)
Ibuprofène	36 (26%)
Aspirine	20 (14%)
Diclofénac	17 (12%)
Kétoprofène	10 (7%)
Naproxène	5 (4%)
Flurbiprofène	4 (2%)
Nifluril	2 (1%)
Total	142 (100%)

Tableau 6: Répartition des AINS suspectés d'être responsables d'HS.

On remarque que le nombre total de molécules suspectées était supérieur au nombre de patient inclus. Ceci s'explique par le fait que plusieurs molécules ont souvent été incriminées pour un même patient à l'interrogatoire. Il est en effet fréquent que les réactions cliniques surviennent au décours de la consommation de plusieurs antalgiques ou qu'elles se produisent avec plusieurs AINS à différents moments.

Par classe pharmacologique, on s'aperçoit que les acides arylpropioniques (Ibuprofène, Kétoprofène, Naproxène, Flurbiprofène) représentaient 39% des molécules suspectées, le Paracétamol 34%, l'acide acétylsalicylique (Aspirine) 14%, les acides hétéroarylacétiques (Diclofénac) 12% et l'acide méfénamique (Nifluril) représentait 1% des molécules suspectées. Le Paracétamol était ainsi incriminé dans plus d'un tiers des cas.

IV-1 d) Antécédents personnels déclarés par les patients explorés :

- **Atopie :**

L'atopie concernait 59% de la population étudiée. Etaient considérés comme atopiques les patients ayant déclaré un antécédent d'asthme, d'eczéma, de dermatite atopique, de rhinite, de conjonctivite allergique, ou d'allergie alimentaire. L'asthme était identifié chez 16% de la population (2% des cas étaient atteints d'une polypose nasale associée). Ce taux est supérieur à la prévalence de l'asthme dans la population générale (5 à 10%). L'association entre asthme et HS aux AINS est en effet souvent décrite dans la littérature.

- **Urticaire chronique :**

L'urticaire chronique était identifiée chez 5% de la population étudiée. Malgré un taux supérieur à la prévalence en population générale (0,6 à 1,3%), il est possible que le diagnostic d'urticaire chronique ait été sous-évalué dans notre étude par un défaut d'interrogatoire systématique sur ce sujet.

- **Cofacteurs :**

Les cofacteurs associés à l'HS étaient à identifier car ils peuvent être catalyseurs d'une réaction clinique souvent diagnostiquée à tort comme de l'hypersensibilité. Les principaux cofacteurs recherchés étaient les suivants: fièvre, activité physique,

consommation d'alcool, période menstruelle pour les femmes, troubles du transit ou prise médicamenteuse associée. Au minimum, un cofacteur était déclaré par 51% de la population. La fièvre était signalée dans 28% des cas et 21% des patients déclaraient une prise médicamenteuse associée (antibiotique ou une co-antalgie).

- Hypersensibilité connue aux AINS ou déjà suspectée :

Le diagnostic d'HS à un AINS quelque soit sa classe était déjà connu chez 6% des patients. Une réaction suspecte d'HS antérieure à celle décrite lors de la consultation était déclarée chez 40% des patients.

- Intolérance au Paracétamol :

Sur les 123 patients, 14% déclaraient être intolérants au Paracétamol avant la réaction décrite lors de la consultation.

Les antécédents personnels déclarés par les patients explorés sont résumés dans le tableau 7.

<i>Antécédents personnels</i>	<i>Nb de patients</i>	<i>Total (%)</i>
Atopie	73	59%
Asthme	20	16%
Polypose nasale	3	2%
Urticaire chronique	6	5%
Cofacteurs	63	51%
Prise médicamenteuse associée	26	21%
HS connue aux AINS ou déjà suspectée	50	40%
Intolérance au Paracétamol	18	14%

Tableau 7: Principaux antécédents des patients explorés

IV-2) Méthodes diagnostiques :**IV-2 a) Tests cutanés :**

Sur 123 patients, 41% ont bénéficié de TC (prick test et IDR). Seulement 2 TC ont été positifs, il s'agissait de 2 IDR fortement positives l'une au Paracétamol et l'autre au Diclofénac. Le diagnostic d'HS IgE médiée corrélée à une réaction initiale sévère et un TPO hétérologue négatif a ainsi pu être retenu. Par ailleurs, 5 patchs tests ont été réalisés lorsque l'histoire clinique était en faveur d'une réaction cutanée eczématiforme très retardée, soit chez 4% des patients. Aucun de ces tests n'est revenu positif.

IV-2 b) Dosages biologiques :

Un dosage de la tryptase sérique a été effectué chez 7% des patients tous adultes, les résultats étaient normaux. Par ailleurs, 24% de la population étudiée a bénéficié d'un TAB pour étayer les cas suspects d'anaphylaxie IgE. Seulement 10% des TAB sont revenus positifs et 7% étaient discordants avec le résultat du TPO (faux positif). Seuls 3% des TAB étaient en adéquation avec le TPO, permettant d'appuyer le diagnostic d'HS IgE médiée pour le Paracétamol dans le cas de notre étude.

IV-2 c) Test de provocation oral :

Les 123 patients ont bénéficié d'au moins un TPO homologue et/ou hétérologue. Parmi eux, 27 étaient positifs, permettant ainsi de conclure à 27 des 30 HS diagnostiquées au cours de l'étude ce qui représentait 90% des diagnostics d'HS.

IV-3) Caractéristiques des patients hypersensibles aux AINS :

A travers notre étude, il apparaît que plus d'un patient sur cinq venant consulter pour une suspicion d'HS aux AINS était confirmé pour ce diagnostic (26 adultes et 4 enfants). Afin d'augmenter la puissance des tests statistiques, la population a été étudiée dans sa globalité sans séparer adultes et enfants. Plusieurs phénotypes cliniques ont pu être identifiés selon les caractéristiques individuelles de chaque patient, des antécédents médicaux et des symptômes cliniques présentés. L'objectif était de comparer les populations hypersensibles et non hypersensibles de façon à identifier les facteurs associés à l'HS et mieux préciser les différents phénotypes cliniques.

IV-3 a) Sexe et âge des patients hypersensibles :

Chez les 30 patients hypersensibles, le sex-ratio était de 1,2 en faveur des femmes (53% de femmes et 47% d'hommes) vs un sex-ratio de 1,5 chez les non hypersensibles (60% de femmes et 40% d'hommes). Il n'existait pas de différence significative entre les deux groupes ($p=0,52$). La moyenne d'âge des patients HS était de $41,1 \pm 20,5$ ans comparable à celle des non HS, $40,9 \pm 21,4$ ans ($p=0,9$). L'âge et le sexe n'étaient pas associés à l'HS aux AINS.

IV-3 b) Antécédents personnels des patients hypersensibles :

- Atopie

Dans le groupe hypersensible, 77% des patients déclaraient être atopiques vs 54% chez les non hypersensibles ($p=0,032$). L'atopie était donc associée à l'HS aux AINS dans notre étude. Si on s'intéresse spécifiquement à l'antécédent d'asthme, une différence significative apparaît entre les deux groupes avec 30% de patients

asthmatiques chez les HS vs 12% chez les non HS ($p=0,042$). L'asthme apparaît donc également comme un facteur associé à l'HS aux AINS dans notre travail, comme la polypose nasale ($p=0,013$).

- Urticaire chronique

Dans le groupe HS, 7% des patients étaient atteints d'urticaire chronique vs 4% chez les non HS. Aucune différence significative n'apparaît entre les deux groupes ($p=0,63$).

- Cofacteurs

Dans notre étude, aucun des cofacteurs recherchés n'était associé de façon significative à l'HS aux AINS.

- Hypersensibilité connue aux AINS ou déjà suspectée

Un diagnostic préexistant d'HS aux AINS déclaré dans les antécédents du patient est significativement associé au risque d'HS à un autre AINS dans notre étude (17% des patients HS vs 2 % des non HS; $p=0,009$). De même qu'une réaction clinique suspecte d'HS (cutanés, respiratoires, digestifs, anaphylactique) au décours d'une prise d'AINS antérieure à la dernière prise (73% des patients HS vs 30% des non HS; $p=0,00016$). Une réaction initiale suspecte d'HS à la suite d'une prise d'AINS appartenant à la classe des hétéroarylacétiques (famille du Diclofénac) était également un facteur associé à l'HS aux AINS (33% des patients dans le groupe HS vs 7% des patients dans le groupe non HS; $p=0,001$). Cette association n'était pas retrouvée pour les autres classes pharmacologiques hormis le Paracétamol.

- Intolérance au Paracétamol

L'intolérance au paracétamol s'est avérée être un facteur associé à l'HS dans notre

étude (30% des patients déclaraient une réaction clinique préexistante suspecte d'hypersensibilité au Paracétamol dans le groupe HS vs 10% chez les non HS; $p=0,014$).

Le tableau 8 résume les caractéristiques démographiques et les antécédents des patients hypersensibles vs non hypersensibles.

	Nb patients HS n=30	Nb patients non HS n=93	p value
Homme	14 (47%)	37 (40%)	NS
Femme	16 (53%)	56 (60%)	NS
Age (années)	41,1 ± 20,5	40,9 ± 21,4	NS
Atopie	23 (77%)	50 (54%)	$p=0,032$
Asthme	9 (30%)	11 (12%)	$p=0,042$
Polypose nasale	3 (10%)	0 (0%)	$p=0,013$
Urticaire chronique	2 (7%)	4 (4%)	NS
Cofacteurs	17 (57%)	46 (50%)	NS
Prise médicamenteuse associée	6 (6%)	20 (21%)	NS
HS connue aux AINS ou déjà suspectée	22 (73%)	28 (30%)	$p=0,00016$
Consommation hétéroarylacétique lors de la réaction suspecte d'HS	10 (33%)	7 (7%)	$p=0,001$
Intolérance au Paracétamol	9 (30%)	9 (10%)	$p=0,014$

Tableau 8: Caractéristiques démographiques et antécédents des patients hypersensibles vs non hypersensibles

IV-4) Symptômes cliniques et degré de gravité de la réaction aux AINS :

Il semble pertinent d'étudier la relation entre la réaction clinique initiale suspecte d'HS, son degré de gravité et la confirmation ou non de l'hypersensibilité aux AINS.

Ainsi une association significative permettrait de mieux prendre en charge les patients et d'apporter une alternative thérapeutique au plus près de la réaction initiale suspecte.

- Symptômes cutanés

Au moins un symptôme cutané était retrouvé chez plus de 79% des 123 patients. Les plus fréquents étaient une urticaire ou un angioedème localisé (essentiellement facial), un érythème maculo-papuleux localisé ou généralisé et plus rarement un œdème de Quincke. Dans le groupe HS, 73% des patients décrivaient au moins un symptôme cutané lors de la réaction initiale vs 81% dans le groupe non HS ($p=0,443$). Les symptômes cutanés n'étaient donc pas discriminants d'une hypersensibilité prouvée aux AINS dans notre étude.

- Symptômes respiratoires

Au moins un symptôme respiratoire (toux, bronchospasme, dyspnée, exacerbation d'asthme) était rapporté chez 21% de la population étudiée. Dans le groupe HS, 47% des patients décrivaient une symptomatologie respiratoire vs 13% des patients dans non HS ($p=0,0002$). Les symptômes respiratoires étaient associés à l'hypersensibilité aux AINS chez nos patients.

- Symptômes ORL

Au moins un symptôme ORL (conjonctivite, rhinite, obstruction nasale persistante) était rapporté chez 27% de la cohorte. Soit 50% des patients dans le groupe HS vs 19% dans le groupe non HS ($p=0,001$). La symptomatologie ORL lors de la réaction initiale était un signe associé au risque à l'hypersensibilité aux AINS selon nos résultats.

- Symptômes digestifs

Au moins un symptôme digestif (diarrhée aiguë, douleurs abdominales inhabituelles) était rapporté chez 5% des cas. Soit 7% des patients dans le groupe hypersensible vs 4% des patients dans le groupe non hypersensible ($p=0,633$). Les symptômes digestifs n'étaient pas dans cette étude discriminant pour identifier les cas d'HS aux AINS.

- Grade d'anaphylaxie de la réaction initiale

Dans notre étude, 23% de la cohorte déclarait avoir présenté une réaction anaphylactique initiale pouvant être considérée de grade \geq II selon la classification de Ring et Messmer (53% des patients chez les HS vs 13% dans le groupe non HS; $p=0,00017$). Le recours à un service d'urgence (SAU) suite de la réaction suspecte d'HS a concerné 28% des patients étudiés suivi ou non d'une hospitalisation (36% des patients chez les HS vs 18% dans le groupe non HS; $p=0,046$). Ainsi, le grade d'anaphylaxie modéré à sévère (grade \geq II) et le recours à un SAU sont associés à un sur risque d'HS aux AINS dans notre travail.

- Délai de survenu des symptômes à la suite de la réaction initiale

Une réaction d'hypersensibilité est considérée comme immédiate lorsqu'elle survient dans la première heure suivant la prise médicamenteuse. Nous nous sommes intéressés à la relation entre HS aux AINS et délai de réaction clinique, une HS immunologique IgE médiée était d'autant plus probable en cas de réaction précoce. Les symptômes cliniques étaient décrits dans la première heure chez 45% des patients (66% patients chez les HS vs 38% des non HS; $p=0,010$). Selon nos résultats, une réaction clinique initiale immédiate au décours de la consommation d'un AINS était donc un facteur associé à l'HS aux AINS.

L'ensemble de ces données sont résumées dans le tableau 9.

Symptômes cliniques et degré de gravité	Nb patients hypersensibles n=30	Nb patients non hypersensibles n=93	Total (%)	p value
Symptômes cutanés	22 (73%)	75 (81%)	79	NS
Symptômes respiratoires	14 (47%)	12 (13%)	21	<i>p=0,0002</i>
Symptômes ORL	15 (50%)	18 (19%)	27	<i>p=0,001</i>
Symptômes digestifs	2 (7%)	4 (4%)	5	NS
Grade d'anaphylaxie \geq II	16 (53%)	12 (13%)	23	<i>p=0,00017</i>
Recours à un SAU	11 (37%)	17 (18%)	28	<i>p=0,046</i>
Délai de survenue des symptômes \leq 1H	20 (67%)	36 (39%)	45	<i>p=0,010</i>

Tableau 9: Symptômes cliniques et degré de gravité de la réaction initiale.

IV-5) Caractéristiques phénotypiques des patients hypersensibles :

Les caractéristiques cliniques que nous retrouvons en partie dans notre étude ont fait proposer à certaines équipes une répartition des patients par phénotypes cliniques. C'est à partir de ces nouveaux phénotypes que nous avons mieux défini notre population d'hypersensibles aux AINS.

IV-5 a) Patients hypersensibles de type HSMA :

La majorité des patients considérés comme HS dans notre étude (50%) présentait une hypersensibilité multiple aux AINS, s'exprimant par une réaction clinique à dominance cutanée sous forme d'urticaire et d'un angioedème localisé ou généralisé lors du TPO. Aucun de ces patients n'avaient d'antécédent d'asthme ou d'urticaire

chronique. Sur le plan pharmacologique ils réagissaient à aux moins 2 molécules de classes différentes avec des symptômes cliniques comparables et 80% d'entre eux toléraient le Paracétamol. Le degré de gravité des réactions cliniques était majoritairement faible, avec 12 réactions de grade I (80%) et 3 de grade II (20%). On retrouvait 11 réactions immédiates (73%) et 4 réactions retardées (27%).

IV-5 b) Patients hypersensibles de type asthme exacerbé par au moins un AINS :

Parmi les 7 patients présentant une HS aux AINS de type asthme exacerbé, tous déclaraient un antécédent d'asthme. La réaction clinique lors du TPO était marquée par une crise d'asthme plus ou moins sévère (objectivée par une diminution significative du DEP) isolée ou accompagnée d'une réaction cutanée et/ou ORL. Sur le plan pharmacologique 6 sur 7 toléraient le Paracétamol soit 86%. Le degré de gravité des réactions cliniques était modéré à sévère, 5 réactions de grade II (71%) et 2 réactions de grade III (28%). Toutes les réactions étaient au décours immédiat du TPO.

IV-5 c) Patients hypersensibles de type IgE médiée par un AINS :

Parmi les 5 patients présentant une HS aux AINS considérée comme IgE médiée par un seul AINS, 2 présentaient un antécédent d'asthme soit 40%. Les diagnostics ont été posés grâce au TPO dans 3 cas sur 5 avec une réaction au Paracétamol et un TPO hétérologue à distance négatif. Les TC ont permis de faire le diagnostic dans les 2 autres cas : l'un au Paracétamol et l'autre au Diclofénac avec des TC positifs associés à une réaction clinique initiale grave et un TPO hétérologue négatif. Dans 1 seul cas le TAB était positif et concordant. Sur le plan pharmacologique 1 seul patient tolérait le Paracétamol (20%). Le degré de gravité des réactions était majoritairement sévère, 2 réactions de grade II (40%) et 3 réactions de grade III

(60%). Les réactions sont survenues lors du premier ou deuxième palier maximum, soit des doses infra thérapeutiques.

IV-5 d) Patients hypersensibles de type dermatose exacerbée par un AINS :

Parmi les 2 patients présentant une HS aux AINS considérée comme une dermatose exacerbée par aux moins un AINS, tous déclaraient une urticaire chronique comme antécédent. La réaction clinique lors du TPO était marquée par une poussée d'urticaire sans autre signe associé et les 2 patients toléraient le Paracétamol. Le degré de gravité des réactions cliniques était faible, 2 réactions de grade I, l'une au décours immédiat du TPO et l'autre retardée.

IV-5 e) Patients hypersensibles de type IV cellulaire :

Seulement un patient a présenté une HS aux AINS considérée de type IV cellulaire. Le diagnostic a été posé par l'anamnèse ainsi qu'un TPO hétérologue à distance négatif. Le degré de gravité de la réaction clinique était considéré comme sévère avec une réaction clinique de type fièvre et éruption cutanée desquamative retardée à la suite d'aux moins 2 prises de Paracétamol distinctes.

L'ensemble de ces résultats est résumé dans la figure 8 et le tableau 10.

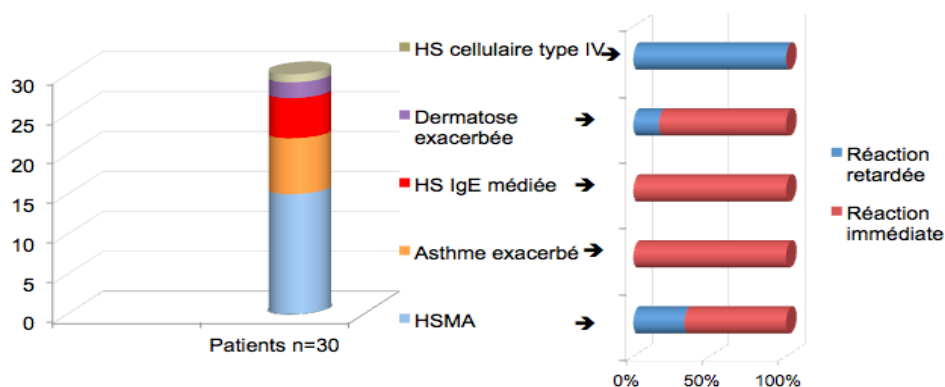


Figure 8: Répartition des différents phénotypes cliniques.

	<i>Mécanisme pharmacologique</i>			<i>Mécanisme immunologique</i>	
	HSMA n=15	Asthme exacerbé n=7	Dermatose exacerbée n=2	IgE médiée n=5	Type IV n=1
ATCD asthme	⊖	7 100%	⊖	2 40%	⊖
ATCD urticaire chronique	⊖	⊖	2 100%	⊖	⊖
Tolérance Paracétamol	12 80%	6 86%	2 100%	1 20%	⊖
ASA + post TPO	2 13%	3 43%	1 50%	⊖	⊖
ArylPropionique + post TPO	3 20%	2 29%	⊖	⊖	⊖
Hétéroarylacétique + post TPO	7 47%	1 14%	1 50%	1 1%	⊖
Paracétamol + post TPO	3 20%	1 14%	⊖	4 80%	1 100%
Grade anaphylaxie >1 post TPO	3 20%	7 100%	⊖	5 100%	1 100%
Réaction immédiate post TPO	11 73%	7 100%	1 50%	5 100%	⊖
Réaction retardée Post TPO	4 27%	⊖	1 50%	⊖	1 100%

Tableau 10: Résumé des caractéristiques phénotypiques des HS aux AINS.

V-DISCUSSION

A travers notre étude le diagnostic d'hypersensibilité aux AINS au sein d'une population suspecte a été confirmé dans 24% des cas, avec 80% de diagnostic de forme pharmacologique et 20% allergique.

Ces données sont en accord avec la littérature, notamment l'étude d'I. Dona et al qui retrouvait 76% d'HS pharmacologique et 24% d'HS allergique dans une cohorte plus large de 650 patients (18). ML. Kowalski et al affirment que l'HS aux AINS affecte 0,5 à 1,9% de la population générale (3). Cette incidence est très probablement sous évaluée du fait du recueil non exhaustif des cas. Le diagnostic dépend à la fois de l'implication des médecins traitants (déclaration de pharmacovigilance) et de la volonté des patients d'être explorés sur le plan allergologique.

- Méthode diagnostique

Dans notre étude nous avons confirmé 27 des 30 diagnostics d'HS par au moins un TPO, conformément aux recommandations émises par l'ENDA en 2011 (3). Les deux diagnostics d'HS confirmés par des TC positifs dans notre étude sont critiquables car les TC sont considérés par certains auteurs comme peu fiables. La sensibilité des tests cutanés à lecture immédiate varie entre 16,6 % et 73% (20). Cependant ces deux diagnostics d'HS ont été posés à la fois par l'anamnèse qui décrivait une réaction anaphylactique initiale grave, par des TC positifs et par un TPO hétérologue négatif. Cette réaction clinique initiale ne permettait pas de effectuer un TPO homologue avec un rapport bénéfice/risque acceptable. En ce qui concerne l'unique diagnostic d'HS de type IV, l'histoire clinique fortement évocatrice ainsi qu'un TPO hétérologue négatif permet d'avoir suffisamment d'élément pour conclure à ce diagnostic. Comme le suggère l'étude de N. Blanca-Lopez et al (19), une réaction

évocatrice d'HS à au moins 2 reprises est confirmée par un bilan allergologique positif dans plus de 90% des cas. Par ailleurs, la technique du TAB bien qu'intéressante, est peu satisfaisante en ce qui concerne les AINS. Plusieurs explications peuvent être avancées. Tout d'abord cette méthode techniquement complexe doit faire l'objet d'une manipulation rigoureuse et un délai d'acheminement au laboratoire trop long peut fausser le résultat. De plus le choix de l'AINS mis en contact avec le basophile n'est pas consensuel, il est à l'heure actuelle très difficile de mettre en évidence des IgE spécifique aux AINS (9). Le TAB est donc très souvent peu contributif car il n'explore pas la voie d'inhibition des COXs. Il est à réserver lors d'une forte suspicion d'HS allergique et chez des patients dont l'AINS imputable est certain. Il faut également que ce test soit proche en terme de délai de la réaction initiale (< 1 ans).

- Facteurs associés

Sexe et âge

L'un de nos objectifs était de rechercher si un lien pouvait exister entre certaines caractéristiques des patients et le fait d'être HS aux AINS. En ce qui concerne le sexe et l'âge, nous n'avons pas mis en évidence de différence entre les 2 groupes. Nous n'avons donc pas pu conclure à un risque plus élevé chez la femme bien que le sex-ratio soit en faveur du sexe féminin et ce en accord avec la littérature actuelle. En effet, ce lien n'a pas été démontré bien que la fréquence d'HS aux AINS soit souvent supérieure chez les femmes avec cependant un ratio initial homme/femme en faveur du sexe féminin (21;22). Une étude associée à un large effectif semblerait nécessaire de façon à mieux évaluer le sexe ratio et ainsi mettre en évidence un lien significatif entre sexe féminin et HS aux AINS. L'explication physiopathologique reste inconnue mais de nouvelles études sur les gènes de susceptibilités et les polymorphismes sont des pistes d'avenir (16).

Atopie

L'HS aux AINS est retrouvé chez 4,3 à 20% de la population asthmatique et de 20 à 40% parmi les patients souffrant d'urticaire idiopathique chronique (23). Dans notre étude nous avons mis en évidence une association significative entre asthme et HS aux AINS. I.Dona et al obtient des résultats similaires dans une cohorte portant sur 650 patients (18). Le pourcentage d'asthmatique dans notre cohorte est bien supérieur à la population générale. Cet antécédent est sans doute surreprésenté par le fait que le diagnostic n'ait été posé que sur le seul interrogatoire du malade. L'association entre polypose nasale et HS aux AINS est aussi significative selon nos résultats et elle était toujours associée à un asthme. Contrairement à I.Dona et al (18)., nous n'avons pas réussi à mettre en évidence de lien entre HS aux AINS et urticaire chronique de par le faible effectif et le défaut d'interrogatoire systématique à ce sujet. L'association entre atopie et réaction d'HS aux AINS pourrait résulter d'une sensibilité plus élevée des basophiles, mastocytes et éosinophiles des patients atopiques. Ont également été rapportées des associations avec certains antigènes d'histocompatibilité comme par exemple, HLA-D11, HLA-DQw7 et HLA-DQw2 (24;25). Les études sur le polymorphisme génétique permettent d'identifier des gènes comme le gène LTC4S qui rentre en jeu dans la cascade de dégradation de l'acide arachidonique et qui se trouve être dans la même région chromosomique que certains des gènes impliqués dans l'atopie et dans la réponse IgE (26;27). D'autres auteurs ont aussi rapportés différents polymorphismes associés à l'HS aux AINS notamment localisés dans les gènes ALOX5 et ALOX5AP codant pour la 5 lipoxy-oxygénase qui entrent aussi en jeu dans la dégradation de l'acide arachidonique (28;29).

Cofacteurs

Bien que décrit comme pouvant potentialiser des réactions adverses aux AINS, nous n'avons pas réussi à mettre en évidence dans notre étude de lien entre les cofacteurs précédemment décrit et l'HS. La fièvre par exemple, n'est pas plus décrite dans le groupe non hypersensible que dans le groupe hypersensible. Il est certain qu'un état fébrile associé à une prise médicamenteuse potentialise son effet mais notre cohorte ne permet pas d'en établir un lien significatif. Il serait intéressant d'inclure plus de patients notamment pédiatriques pour affiner ce résultat.

Symptômes cliniques et degré de gravité de la réaction

Les signes cutanés sont les symptômes les plus fréquemment rencontrés en accord avec la littérature, on ne retrouvait pas d'association entre la présence de ces symptômes et l'HS aux AINS (30;31). Pour le seul diagnostic retenu d'HS cellulaire type IV nous avons mis en évidence une réaction cutanée sévère de type DRESS syndrome. Les symptômes digestifs très peu décrit (5%) dans notre étude ne sont pas discriminants entre les 2 groupes mais le faible échantillon explique peut être ce résultat. Nous pouvons aussi suggérer que le mécanisme pharmacologique aboutit à des expressions cliniques dominées par d'autres organes (cutané, respiratoire) en adéquation avec les constations des cliniciens. Les symptômes respiratoires et ORL respectivement présents chez 21% et 27% des patients étudiés sont significativement liés au groupe hypersensible. Ces symptômes présents chez 1 patients HS sur 2 témoignent de l'importance de la symptomatologie respiratoire lors des réactions d'HS aux AINS. Il est donc indispensable et pertinent de bien rechercher ce tableau clinique. Il domine d'autant plus quand le patient à un antécédent d'asthme, de polypose nasale ou quand la réaction initiale est sévère (grade d'anaphylaxie \geq II). Cette association entre symptôme respiratoire et HS aux

AINS peut s'expliquer sur le plan physiopathologique. En effet l'inhibition de la voie des COXs par l'AINS produit de nombreux métabolites (leucotriènes) qui ont une action bronchoconstrictive et pourvoyeuse d'hyperactivité bronchique (32). Le degré de gravité initial de la réaction suspecte d'HS aux AINS a été comparé entre les groupes. Dans le cas d'une réaction anaphylactique considéré de grade II ou plus sur la classification de Ring et Messmer nous avons mis en évidence un lien fort avec le diagnostic réel d'HS. Cette association pourrait être mise en doute du fait d'un biais de confirmation par les patients qui déclaraient une réaction grave sans en avoir toujours une confirmation médicale. Cependant il est atténué par le fait que nous avons aussi mis en évidence un lien significatif entre recours à un service d'urgence et diagnostic d'HS aux AINS, qui atteste que la gravité de la réaction est un facteur associé à une vraie HS aux AINS. De même si les premiers symptômes apparaissaient dans l'heure qui suivent la prise médicamenteuse le risque que cette réaction soit une vraie HS aux AINS est statistiquement significatif. Cette notion de temps dans l'apparition des symptômes est un élément supplémentaire à rechercher et doit orienter le praticien vers une HS vraie aux AINS. Des résultats similaires avaient déjà été retrouvés dans une étude de 75 patients tous suspects d'HS aux AINS et confirmé par un TPO à l'aspirine. Dans cette étude la survenue d'une réaction clinique dans la première heure était associée à une HS de façon significative (19).

Il est intéressant d'associer les symptômes, la durée de survenu et leur degré de gravité car ces trois critères sont tous utiles et pertinent dans la discrimination des réactions adverses aux AINS. La présence d'au moins un des ces critères doit alerter le médecin, notamment le médecin généraliste, l'inciter à exclure cette classe pharmacologique et orienter le patient vers des explorations spécialisées.

AINS incriminés

Dans l'étude de N.Blanca-Lopez et al, les auteurs retrouvaient une association entre la survenue d'au moins 2 épisodes équivoques de réaction adverses aux AINS et sa confirmation allergologique (19). Cette association est aussi confirmée par nos résultats, en effet une hypersensibilité connue dans les antécédents du patient ou bien déjà suspectée antérieurement est un facteur associé à l'HS aux AINS. Dans cette étude, 77% des patients déclaraient plusieurs réactions suspectes d'HS aux AINS dans leur vie. Nous avons retrouvé que 73% de nos patients hypersensibles déclaraient aussi aux moins deux réactions suspectes dans leur vie. En terme de molécules incriminés, N.Blanca-Lopez et al retrouvait une association significative dès lors que le patient avait déclaré une réaction suspecte d'HS à aux moins 2 molécules de classes différentes (19). Nous n'avons pas pu de façon rétrospective établir un résultat similaire. Cependant, il existe dans notre étude une relation significative dès lors que la molécule incriminée est de la classe des hétéroarylacétiques (famille du Diclofénac). Cette Association n'est pas retrouvée pour les autres classes d'AINS hormis le Paracétamol. Sur le plan physiopathologique il n'est pas surprenant de retrouver ces résultats, cela confirme le rôle central de l'inhibition des COX-1. Ce mécanisme pharmacologique est responsable de la majorité des HS aux AINS. Le degré d'inhibition des hétéroarylacétiques étant parmi le plus faible de tous les AINS, une réaction à cette classe témoigne d'une sensibilité individuelle plus grande médiée par un mécanisme pharmacologique. En ce qui concerne le Paracétamol, il a une action inhibitrice sur la COX-1, il peut donc induire une HS pharmacologique au même titre que les autres classes conventionnelles d'AINS en plus du risque d'anaphylaxie IgE médiée. Il est impliqué dans 4 des 5 réactions d'HS IgE médiée de notre étude. Par argument de

fréquence, le Paracétamol est l'antalgique le plus consommé en France avec plus de 130 millions d'unités par an. Une réaction suspecte est un facteur indispensable à prendre en compte car il est associé au risque d'être réellement allergique.

- Particularités phénotypiques

Cette étude a permis de déterminer la fréquence de l'HS aux AINS dans une population initialement suspecte, les proportions étaient comparables à celles des autres études menées sur ce sujet. Nous avons aussi pu affiner le diagnostic de l'hypersensibilité au travers des antécédents des patients et des caractéristiques pharmacologiques ou cliniques de la réaction initiale. En s'appuyant sur la littérature récente, nous avons mieux caractérisé notre population hypersensible pour aboutir à des sous groupes de population HS aux AINS dont la prise en charge est spécifique. Sur le plan physiopathologique, ce rapprochement entre pharmacologie et génétique nous permet d'envisager des pistes de recherches nouvelles, notamment sur les polymorphismes et les gènes de susceptibilités.

La population hypersensible multiples aux AINS (HSMA) présente le plus souvent des symptômes cutanés peu graves. Ce phénotype reste le plus fréquent et le moins problématique en terme de prise en charge. Il s'agit d'un diagnostic bien décrit dans l'étude de I.Dona et al sur une cohorte très large (18). Les patients sont majoritairement sans antécédents dermatologique ou respiratoire. Ils présentent ou non une atopie (33). Le Paracétamol est globalement bien toléré et les réactions surviennent le plus souvent pour des classes AINS à forte inhibition de la COX-1. L'existence sur le marché d'AINS anti COX-2 est utile lors d'intolérance au Paracétamol.

Les patients avec un antécédent d'asthme qui développent une HS aux AINS sont 4,3% à 11% et environ 25% dans le cas d'une polypose nasale associée. Ces chiffres sont retrouvés dans plusieurs études récentes (34;35). La réaction clinique est la plupart du temps induite après un court délai (de 30 à 60min), débutant par une congestion nasale et une rhinorrhée, suivie par une dyspnée sifflante voir une bronchoconstriction (36). L'asthme sous-jacent est généralement sévère. L'exacerbation est souvent liée à un AINS avec une forte inhibition de la COX-1, elle est dose-dépendante. Néanmoins, des réactions au Paracétamol sont décrites (37).

Les réactions d'HS à un seul AINS médiées par les IgE sont rares, elles sont immédiates et souvent sévères. Le Paracétamol est le premier de notre liste suivi du Diclofénac. Sa rareté ne doit pas faire oublier ce diagnostic en cas de réaction initiale sévère. Les symptômes sont similaires à celles induites par les β -lactamines. Quelques études ont identifié des IgE spécifiques à un AINS, tels que la réactivité sélective à l'aspirine (38), ou aux pyrazolés (39).

Une urticaire exacerbée par un AINS est définie par une poussée d'urticaire sur un terrain d'urticaire chronique. La prise d'aspirine ou de tout autre AINS peut aggraver ou réactiver la dermatose sous-jacente. Les symptômes apparaissent habituellement 1 à 4h après l'ingestion du médicament, même si cela peut prendre jusqu'à 24h (40). La réactivité aux AINS peut montrer des fluctuations dans le temps en fonction de l'activité de la maladie chronique sous-jacente et peut même se calmer chez certains patients (37;41). L'urticaire chronique est une maladie hétérogène dans laquelle les réactions auto-immunes peuvent être impliquées. Il reste à établir si ces réactions d'HS aux AINS caractérisent un sous-ensemble des patients atteints d'urticaire chronique. Il a été démontré récemment sur une cohorte de 190 patients atteints d'UC suivis pendant 12 ans, que l'hypersensibilité aux AINS n'est pas un facteur de

risque de développer secondairement une UC (42). Ce message doit être transmis à nos patients.

Les réactions de type IV sont des réactions sélectives impliquant un mécanisme immunologique spécifique à médiation cellulaire T. Elles sont caractérisées par des symptômes qui apparaissent habituellement au moins 24h ou plus après la prise d'un AINS. Ces réactions peuvent être induites par les cellules T effectrices (43). Ce phénotype regroupe des entités cliniques hétérogènes, allant de légères à sévères voir potentiellement mortelles (44). La réaction la plus fréquente est le DRESS syndrome, avec une proportion plus faible de réactions spécifiques d'organes. La prévalence de ces réactions est rare mais considérée comme sous-estimée (45).

VI-CONCLUSION

Nous avons mené une étude bi centrique rétrospective sur trois années analysant les caractéristiques d'une population de 123 patients, enfants et adultes, suspects d'être hypersensibles aux AINS. Dans cette cohorte le diagnostic a été confirmé dans 24% des cas. Les HS pharmacologiques dominant (80%) par rapport aux formes allergiques (20%). Nous avons pu constater que près des 2/3 des patients sont adressés par leur médecin traitant, ce dernier reste donc au centre de la prise en charge des effets secondaires médicamenteux.

Notre étude a permis de définir des facteurs associés à l'HS aux AINS :

- Dans les antécédents, il est indispensable de rechercher une atopie, un asthme, une polypose nasale, une réaction antérieure suspecte à un ou plusieurs AINS.
- Dans l'anamnèse de la réaction initiale, il est indispensable de rechercher une symptomatologie respiratoire et/ou ORL, anaphylactique > grade I, un délai de survenu $\leq 1H$ ou le recours à un service d'urgence.
- Sur le plan pharmacologique il doit être précisé si la réaction clinique est survenue au décours d'une prise de Paracétamol ou du Diclofénac.

Ces critères anamnestiques et cliniques permettront ainsi au médecin de discriminer les patients à risque d'HS et de proposer des alternatives thérapeutiques dès la première consultation. La présence d'une réaction adverse au Paracétamol ou au Diclofénac, d'une réaction initiale grave ou d'un asthme déséquilibré par la prise d'AINS impose de contre indiquer la molécule incriminée jusqu'au bilan allergologique, seul moyen d'obtenir un diagnostic formel.

Même après un interrogatoire minutieux, il peut s'avérer difficile d'apporter toutes les réponses aux patients en une seule consultation. Afin d'aider le praticien, nous pouvons proposer un arbre d'aide à la décision devant une suspicion d'hypersensibilité aux AINS qui s'inspire des dernières avancées de la littérature et des résultats de notre étude (figure 9) :

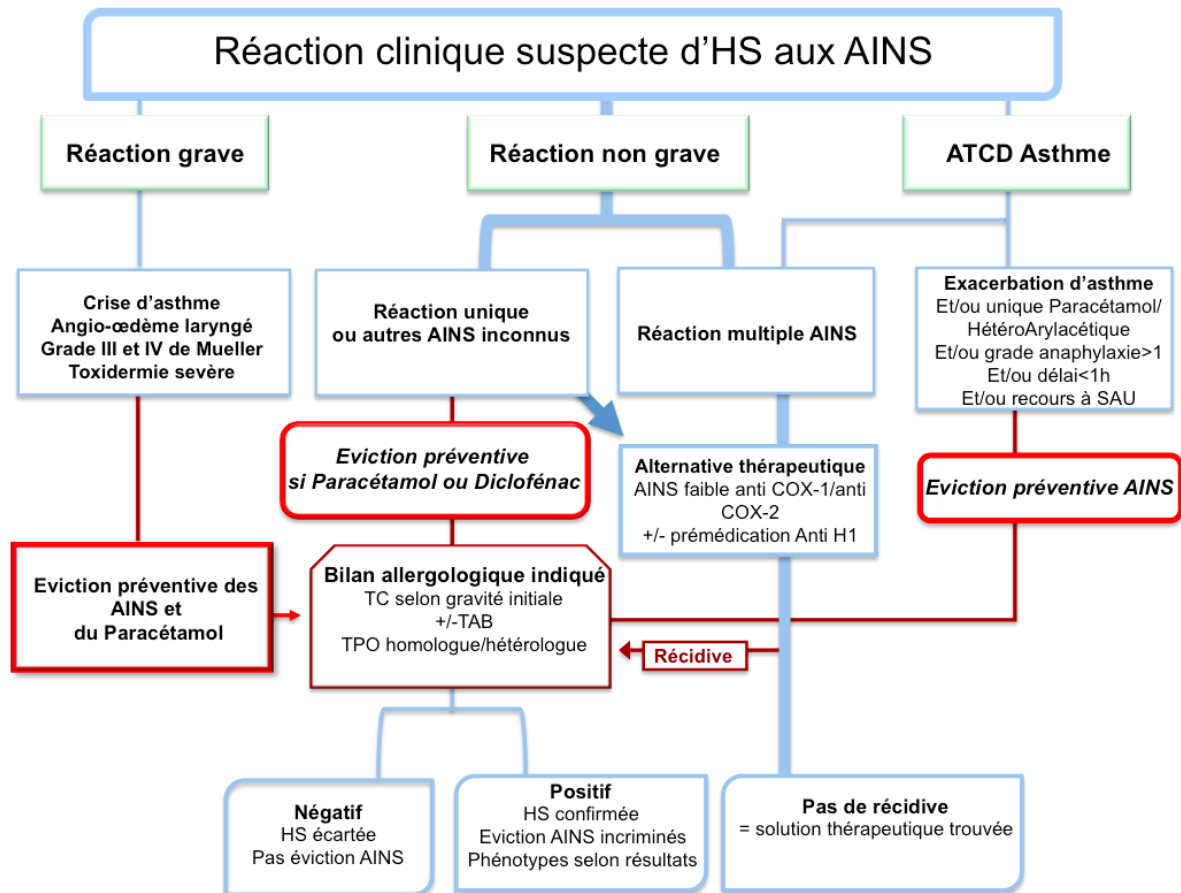


Figure 9: Proposition d'arbre décisionnel devant une suspicion d'HS aux AINS

VII- REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Johansson A, Bieber T, Dhal R, et al., *Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization*. J Allergy Clin Immunol. 2004; 113: 832-836.
2. Szczeklik A, Stevenson D., *Aspirin Induced asthma: advances in pathogenesis and management*. J Allergy Clin Immunol. 1999; 104: 5-13.
3. Kowalski ML, Makowska JS, Blanca M, et al., *Hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) – classification, diagnosis and management: review of the EAACI/ENDA and GA2LEN/HANNA*. Allergy. 2011; 66: 818-829.
4. Chapel H., *Immunologie Clinique, de la théorie à la pratique*. Col Sciences Médicales. Ed De Boec.
5. Jouzeau JY, Douaphars M, Benani A, et al., *Pharmacologie et classification des inhibiteurs de la cyclooxygénase*. Gastroenterol Clin Biol. 2004; 28: 7-17.
6. Vane JR, Botting R, Simon L, et al., *Mechanism of action of non steroidal anti inflammatory drugs*. Am J Med. 1998; 104: 35-38.
7. Bertolini A, Ottani A, Sandrini M, et al., *Dual action of anti inflammatory drugs*. Pharmacol Res. 2001; 44: 437-450.
8. Ponvert C, Scheinmann P., *Les réactions allergiques et pseudoallergiques aux antalgiques, antipyrétiques et anti-inflammatoires non stéroïdiens*. Revue française d'allergologie et d'immunologie clinique. 2006; 46: 576–583.

9. Gomez E, Blanca-Lopez N, Torres MJ, et al., *Immunoglobulin E-mediated immediate allergic reactions to dipyrrone: value of basophil activation test in the identification of patients*. Clin Exp Allergy. 2009; 39: 1217–24.
10. Blanca M, Perez E, Garcia JJ, et al., *Angioedema and IgE antibodies to aspirin: a case report*. Ann Allergy. 1989; 62: 295–8.
11. Leimgruber A., *Allergic reactions to nonsteroidal anti-inflammatory drugs*. Rev Med Suisse. 2008; 140: 100-3.
12. Kowalski ML, Makowska JS, Blanca M, et al., *Hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs*. Allergy. 2011; 66: 818–829.
13. Layton D, Marshall V, Boshier A, et al., *Serious skin reactions and selective COX-2 inhibitors: a case series from prescription-event monitoring in England*. Drug Saf. 2006; 29: 687–696.
14. Kowalski ML, Ptasinska A, Jedrzejczak M, et al., *Diagnosis of aspirin sensitivity in aspirin exacerbated respiratory disease*. Allergy. 2009: 349–372.
15. Nizankowska-Mogilnicka E, Bochenek G, Mastalerz L, et al., *EAACI/GA2LEN guideline: aspirin provocation tests for diagnosis of aspirin hypersensitivity*. Allergy. 2007; 62: 1111–1118.
16. Ayuso P, Blanca-Lopez N, Dona I, et al., *Advanced phenotyping in hypersensitivity drug reactions to NSAIDs*. Clinical & Experimental Allergy. 2013; 43: 1097–1109.
17. Brockow K, Romano A, Blanca M, et al., *General considerations for skin test procedures in the diagnosis of drug hypersensitivity*. Allergy. 2002; 57: 45-51.

18. Dona I, Blanca-Lopez N, Torres MJ, et al., *Characteristics of subjects experiencing hypersensitivity to NSAIDs: patterns of response*. Clin Exp Allergy. 2011; 41: 86-95.
19. Blanca-Lopez N, Torres MJ, Dona I, et al., *Value of the clinical history in the diagnosis of urticaria/angioedema induced by NSAIDs with cross-intolerance*. Clinical & Experimental Allergy. 2013; 43: 85– 91.
20. Kowalski ML, Woszczek G, Bienkiewicz B, et al., *Association of pyrazolone drug hypersensitivity with HLA-DQ and DR antigens*. Clin Exp Allergy. 1998; 28: 1153–8.
21. Chalabianloo F, Berstad A, Schojtt J, et al., *Clinical characteristics of patients with drug hypersensitivity in Norway: a single-centre study*. Pharmacoepidemiology and Drug Safety. 2011; 20: 506-513.
22. Gomes E, Cardoso MF, Praça F, et al., *Self reported drug allergy in a general adult Portuguese population*. Clin Exp Allergy. 2004; 34: 1597–1601.
23. Mullarkey MF, Thomas PS, Hansen JA, et al., *Association of aspirin-sensitive asthma with HLA-DQw2*. Am Rev Respir. 1986; 133: 261–3.
24. Quiralte J, Sanchez-Garcia F, Torres MJ, et al., *Association of HLA-DR11 with the anaphylactoid reaction caused by nonsteroidal anti-inflammatory drugs*. J Allergy Clin Immunol. 1999; 103: 685–9.

25. Lympny PA, Welsh KI, Christie P, et al., *An analysis with sequence-specific oligonucleotide probes of the association between aspirin-induced asthma and antigens of the HLA system.* J Allergy Clin Immunol. 1993; 92: 114–23.
26. Acevedo N, Vergara C, Jiménez S, et al., *The A-444C polymorphism of leukotriene C4 synthase gene is associated with IgE antibodies to Dermatophagoides pteronyssinus in a Colombian population.* J Allergy Clin Immunol. 2007: 505–7.
27. Kim DC, Hsu FI, Barrett N, et al., *Cysteinyl leukotrienes regulate Th2 cell-dependent pulmonary inflammation.* J Immunol. 2006; 176: 4440–8.
28. Choi JH, Park HS, Oh H, et al., *Lack of an association between a newly identified promoter polymorphism of the leukotriene C4 synthase gene and aspirin-intolerant asthma in a Korean population.* J Exp Med. 2006; 208: 49–56.
29. Bae JS, Park J, Chang HS, et al., *Association analysis of cysteinyl-leukotriene receptor 2 (CYSLTR2) polymorphisms with aspirin intolerance in asthmatics.* Pharmacogenet Genomics. 2005; 15: 483–92.
30. Schubert B, Perdekamp MT, Pfeuffer P, et al., *Nonsteroidal anti-inflammatory drug hypersensitivity: fable or reality?.* Eur J Dermatol. 2005; 15: 164–7.
31. Warrington R, Bostwick JM, Chaudhary S, et al., *Drug allergy.* Allergy, Asthma & Clin Immunol. 2011; 7: 12-16.

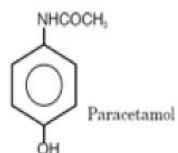
32. Stevenson D, MacSween M, Drover D, et al., *Adverse reactions to nonsteroidal anti-inflammatory drugs*. Immunol Allergy Clin N Amer. 1998; 18: 773- 798.
33. Quiralte J, Blanco C, Castillo R, et al., *Aspirin-induced isolated periorbital angioedema*. Ann Allergy Asthma Immunol. 1998; 81: 459.
34. Lee RU, Stevenson DD., *Aspirin-exacerbated respiratory disease: evaluation and management*. Allergy Asthma Immunol Res. 2011; 3: 3–10.
35. Jenkins C, Costello J, Hodge L, et al., *Systematic review of prevalence of aspirin induced asthma and its implications for clinical practice*. BMJ. 2004: 328:434.
36. Szczeklik A, Nizankowska E, Duplaga M, et al., *Natural history of aspirin-induced asthma*. AIANE Investigators. Eur Respir J. 2000; 16: 432–6.
37. Sanchez-Borges M., *NSAID hypersensitivity (respiratory, cutaneous, and generalized anaphylactic symptoms)*. Med Clin North Am. 2010; 94: 853–64.
38. Blanca M, Perez E, Garcia JJ, et al., *Angioedema and IgE antibodies to aspirin: a case report*. Ann Allergy. 1989: 295.
39. Harrer A, Lang R, Grims R, et al., *Diclofenac hypersensitivity: antibody responses to the parent drug and relevant metabolites*. PLOS ONE. 2010: 5.
40. Kaplan AP, Allen P., *Clinical practice. Chronic urticaria and angioedema*. N Engl J Med. 2002; 346: 175–9.

41. Setkowicz M, Mastalerz L, Podolec-Rubis M, et al., *Clinical course and urinary eicosanoids in patients with aspirin-induced urticaria followed up for 4 years*. J Allergy Clin Immunol. 2009; 123: 174–8.
42. Dona I, Blanca-Lopez N, Torres MJ, et al., *NSAID induced urticaria/angioedema does not evolve into chronic urticaria: a 12-year follow-up study*. Allergy. 2014; 69: 438–444.
43. Posadas J, Beeler A, Keller M, et al., *Delayed drug hypersensitivity reactions - new concepts*. Clin Exp Allergy. 2007; 37: 989–99.
44. Mockenhaupt M, Kelly JP, Kaufman D, et al., *The risk of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis associated with NSAID*. J Rheumatol. 2003; 30: 2234–40.
45. Cornejo-Garcia JA, Blanca-López N, Dona I, et al., *Hypersensitivity reactions to non steroidal anti-inflammatory drugs*. Curr Drug Metab. 2009; 10: 971–80.

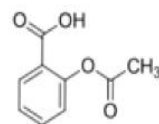
VIII- ANNEXES

Structures chimiques des AINS et du Paracétamol :

Paracétamol ou acetamoniphen

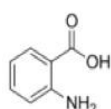


Acide acétylsalicylique (ASA)

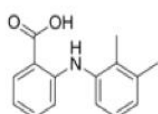


Acide acétylsalicylique

Acide anthranilique et apparentés

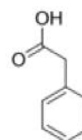


Acide anthranilique

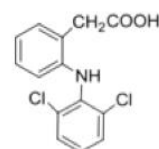


Acide méfénamique

Acides arylacétiques et hétéroarylacétiques

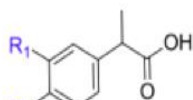


Acide arylacétique



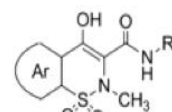
Diclofénac

Acides arylpropioniques

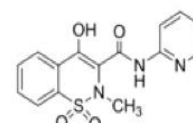


Acide arylpropionique

Les dérivés sulfonés

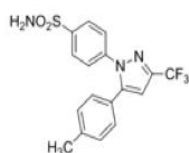


Les Oxicams

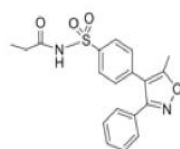


Piroxicam

Les COXIBS



Célécoxib



Parécoxib

Différentes structures chimiques des AINS

Questionnaire ENDA :

ALLERGIE MEDICAMENTEUSE**INVESTIGATEUR :**

Nom :

Centre :

Date :

PATIENT :

Nom :

Date de naissance :

Age :ans

Poids :kg

Profession :

Origine ethnique :

Sexe : ☐ M ☐ F

Taille :cm

PLAINTES ACTUELLES :**REACTION MEDICAMENTEUSE :** 1: par rapport au 1er jour 2: par rapport à dernière prise 1 2

- ☐ 1- Date de la réaction : Chronologie :
- ☐ 2-
- ☐ 3-
- ☐ 4-
- ☐ 5-
- ☐ 6-

SYMPTOMES CUTANEO-MUQUEUX

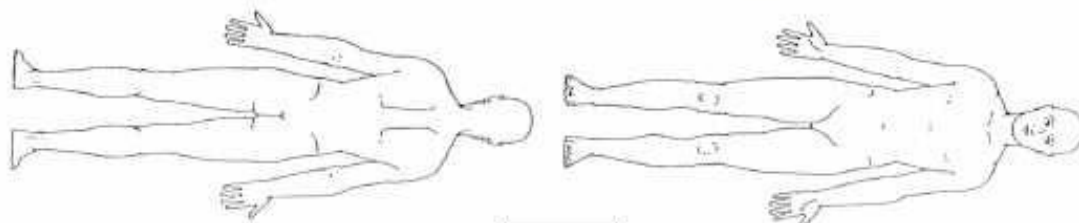
- ☐ Angioedème --> localisation :
- ☐ Conjonctivite
- ☐ Eczéma de contact ☐ Cause topique ☐ Cause hématogène ☐
- ☐ Exanthème maculeux
- ☐ Exanthème maculopapuleux
- ☐ Erythème pigmenté fixe
- ☐ Prurit isolé
- ☐ Purpura --> Taux des plaquettes :
- ☐ palpable ☐ hémorragique/nécrotique
- ☐ Anémiase viscérale
- ☐ Pustulose exanthématique aigüe généralisée
- ☐ Syndrome de Stevens Johnson / Lyell
- ☐ Urticaire
- ☐ Vascularite urticaire
- ☐ Autres (préciser morphologie et localisation) :

DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

.....

FACTEURS FAVORISANTS

- ☐ Infections virales : ☐ grippale ☐ Autres
- ☐ Fièvre
- ☐ Photosensibilite (sans photodistribution) ? ☐ Non ☐ Oui ☐ Ne sait pas
- ☐ Stress
- ☐ Exercice
- ☐ Autres (préciser) :

EVOLUTION Intensité**LOCALISATION DES LÉSIONS ET ÉVOLUTION** (à 0, reporter les chiffres ou couleurs différentes si plusieurs réactions)☐ généralisée**SYMPTOMES GASTROINTESTINAUX**

- ☐ Diarrhée
- ☐ Douleurs gastro-intestinales
- ☐ Nausée, vomissements
- ☐ Autres (préciser) :

SYMPTOMES RESPIRATOIRES

- ☐ Dyspnée --> DEP ou VEMS :
- ☐ Dysphonie
- ☐ Rhinite
- ☐ Rhinorrhée
- ☐ Éternuements
- ☐ Obstruction nasale
- ☐ Sifflements / Bronchospasme
- ☐ Toux
- ☐ Autres (préciser) :

SYMPTOMES ASSOCIÉS

- ☐ Arthralgie/Myalgie --> Localisation/s :
- ☐ Douleur/Brûlure --> Localisation/s :
- ☐ Fièvre :°C
- ☐ Lymphadénopathie --> Localisation/s :

- ☐ Œdème : --> Localisation/s :
- ☐ Perte de connaissance
- ☐ Autres (préciser) :

SYMPTOMES CARDIO-VASCULAIRES

- ☐ Arythmie
- ☐ Collapsus
- ☐ Hypotension --> Pression artérielle :mmHg
- ☐ Tachycardie --> Pouls :/min
- ☐ Autres (préciser) :

☐ **MEDICAMENTS PRIS DEPUIS SANS PROBLEME :**

.....

.....

☐ **MEDICAMENTS SUSPECTES:**

Nom générique du médicament ± additifs / Indication:	Dose quotidienne / Voie Durée du traitement :	Intervalle prise/ réaction	Prise antérieure de ce(s) médicament(s):
1.mg/jj		<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Ne sait pas <input type="checkbox"/> Oui → Symptômes:
2.mg/jj		<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Ne sait pas <input type="checkbox"/> Oui → Symptômes:
3.mg/jj		<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Ne sait pas <input type="checkbox"/> Oui → Symptômes:
4.mg/jj		<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Ne sait pas <input type="checkbox"/> Oui → Symptômes:
5.mg/jj		<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Ne sait pas <input type="checkbox"/> Oui → Symptômes:
6.mg/jj		<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Ne sait pas <input type="checkbox"/> Oui → Symptômes:

☐ Traitement de l'épisode aigu : ☐ Pas de traitement ☐ Consultation urgente ☐ Hospitalisation

- ☐ Arrêt des médicaments suspects N° #
- ☐ Antihistaminiques: ☐ locaux ☐ oraux ☐ systémiques; → préciser:
- ☐ Corticostéroïdes: ☐ locaux ☐ oraux ☐ systémiques; → préciser:
- ☐ Bronchodilatateurs: ☐ locaux ☐ systémiques; → préciser:
- ☐ Traitement de choc: ☐ adrénaline ☐ remplissage vasculaire ☐ autres:
- ☐ Réduction simple de dose de:
- ☐ Changement de médicaments pour: type/nom: tolérance:
- ☐ Autre (préciser):

☐ **MEDICAMENTS EN COURS:**

☐ Antihistaminiques:

☐ β -Bloquants:

☐ Autres médicaments:

.....

.....

HISTOIRE PERSONNELLE :

1) Y A T'IL EU DES SYMPTOMES SIMILAIRES OBSERVES SANS PRISE DU MEDICAMENT INCRIMINE ? ☐ Oui ☐ Non ☐ Ne sait pas

.....

2) ANTECEDENTS :

- ☐ Asthme ☐ Autoimmunité (Goujerot, Lupus, etc) ☐ Urticaire pigmentaire / mastocytose
- ☐ Polyposse naso-sinusienne ☐ Lymphoprolifération (LAL, LLC, Hodgkin...)
- ☐ Mucoviscidose ☐ Chirurgie du disque intervertébral ☐ Urticaire chronique
- ☐ Diabète ☐ Foie: ☐ HIV positif
- ☐ Autre/Préciser: ☐ Rein:

.....

.....

3) MALADIES ALLERGIQUES: (ex. pollinose, dermatite atopique, allergie alimentaire, allergie aux venins d'hyménoptères, allergie au latex, etc.)

.....

4) REACTIONS MEDICAMENTEUSES LORS DE PRECEDENTES CHIRURGIES (préciser le nombre, avec/sans réaction):

- ☐ Dentaires: ☐ Pas de réaction
- ☐ Anesthésies loco-régionales: ☐ Pas de réaction
- ☐ Anesthésies générales: ☐ Pas de réaction

.....

5) REACTIONS MEDICAMENTEUSES LORS DE VACCINATIONS (oui/non): ☐ Polio ☐ Tétanos

TESTS DIAGNOSTIQUES :

RESULTATS

1) PENDANT L'EPISODE AIGU:		DATE	NORMAL	ANORMAL	DOUTEUX
<u>Sang:</u>	<input type="checkbox"/> NFS: <input type="checkbox"/> Eosinophiles	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Valeur:	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/> Autres:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Valeur:	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/> ECP	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Valeur:	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/> CRP / VS	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Valeur:	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/> Cytométrie (.....)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Valeur:	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/> Histamine	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Valeur:	<input type="checkbox"/>
<u>Foie:</u>	<input type="checkbox"/> Tryptase	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Valeur:	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/> GOT	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Valeur:	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/> GPT	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Valeur:	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/> γGT	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Valeur:	<input type="checkbox"/>
<u>Rein:</u>	<input type="checkbox"/> Phosphatase alk.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Valeur:	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/> Créatinine	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Valeur:	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/> Méthylhistaminurie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Valeur:	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/> Autres :	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Valeur:	<input type="checkbox"/>
<u>Autres:</u>	<input type="checkbox"/> Médiateurs (IL-4-5-10)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Valeur:	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/> Complexes immuns circ.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Valeur:	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/> Biopsie cutanée	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Valeur:	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/> Complement	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Valeur:	<input type="checkbox"/>
2) AU DECOURS:		NEGATIF	POSITIF	DOUTEUX	
<u>Tests cutanés:</u>	<input type="checkbox"/> Prick:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Immédiat <input type="checkbox"/> Retardé	<input type="checkbox"/>	
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Immédiat <input type="checkbox"/> Retardé	<input type="checkbox"/>	
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Immédiat <input type="checkbox"/> Retardé	<input type="checkbox"/>	
	<input type="checkbox"/> IDR:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Immédiat <input type="checkbox"/> Retardé	<input type="checkbox"/>	
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Immédiat <input type="checkbox"/> Retardé	<input type="checkbox"/>	
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Immédiat <input type="checkbox"/> Retardé	<input type="checkbox"/>	
	<input type="checkbox"/> Patch:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Immédiat <input type="checkbox"/> Retardé	<input type="checkbox"/>	
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Immédiat <input type="checkbox"/> Retardé	<input type="checkbox"/>	
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Immédiat <input type="checkbox"/> Retardé	<input type="checkbox"/>	
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Immédiat <input type="checkbox"/> Retardé	<input type="checkbox"/>	
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Immédiat <input type="checkbox"/> Retardé	<input type="checkbox"/>	
	<u>Tests sanguins:</u>	<input type="checkbox"/> IgE totales	<input type="checkbox"/> Valeur:	
<input type="checkbox"/> IgE spécifiques : <input type="checkbox"/> CAP <input type="checkbox"/> RAST		<input type="checkbox"/> Valeur:		
.....		<input type="checkbox"/> Valeur:		
<input type="checkbox"/> IgG spécifiques/Test de Coombs indir:	<input type="checkbox"/> Valeur:		
<input type="checkbox"/> Autre:	<input type="checkbox"/> Valeur:		
<u>Tests cellulaires:</u>		<input type="checkbox"/> TTL:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> SI:	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> SI:	<input type="checkbox"/>	
	<input type="checkbox"/> Test d'activation des basophiles (préciser:)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Valeur:	<input type="checkbox"/>	
	<input type="checkbox"/> CAST:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Valeur:	<input type="checkbox"/>	
	<input type="checkbox"/> Autre:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Valeur:	<input type="checkbox"/>	
	<u>Tests de provocation:</u>	<input type="checkbox"/> Anesthésiques locaux :	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
<input type="checkbox"/> AINS :		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
<input type="checkbox"/> Aspirine :		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
<input type="checkbox"/> Paracétamol :		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
<input type="checkbox"/> β-lactamines :		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
<input type="checkbox"/> Autre :		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		

CONCLUSIONS:

☐ Réaction de type I (médiée par les IgE) à : A
☐ Réaction de type II (médiée par les anticorps) à : B
☐ Réaction de type III (à complexes immuns) à : C
☐ Réaction de type IV (cellulaire) à : D
☐ Réaction cytotoxique (cellulaire) à : E
☐ Réaction pseudoallergique à : F
☐ Réaction pharmacologique à : G
☐ Réaction psychologique à : H
☐ Autre : à : I

☐ ECHELLE DE PROBABILITE (marquer la lettre du médicament sur l'échelle)

Très vraisemblable Vraisemblable Plausible Douteux Exclue / Non cotée

IX- SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette école, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent, et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe. Ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leur père.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.